TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS 1
LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 5
略語一覧表 6
2.7.3 臨床的有効性の概要 7
1 背景及び概要 7
1.1 ALXN2040-PNH-301 試験（ラブリズマブ又はエクリズマブへのダニコパンの追加投与） 8
1.1.1 試験デザインの概要 8
1.1.2 対象患者 8
1.1.3 用法・用量 9
1.1.4 有効性の評価項目 9
1.1.5 対象患者数 10
1.1.6 統計解析 10
1.2 ACH471-101 試験（エクリズマブへのダニコパンの追加投与） 10
1.2.1 試験デザインの概要 10
1.2.2 対象患者 11
1.2.3 用法・用量 11
1.2.4 有効性の評価項目 11
1.2.5 対象患者数 11
1.2.6 統計解析 12
1.3 ACH471-100 試験（ダニコパン単独療法） 12
1.3.1 試験デザインの概要 12
1.3.2 対象患者 12
1.3.3 用法・用量 12
1.3.4 有効性の評価項目 12
1.3.5 対象患者数 13
1.3.6 統計解析 13
1.4 ACH471-103 試験（ダニコパン単独療法） 13
1.4.1 試験デザインの概要 13
1.4.2 対象患者 13
1.4.3 用法・用量 13
1.4.4 有効性の評価項目 13
1.4.5 統計解析 14
2 個々の試験結果の要約 15
2.1 ALXN2040-PNH-301 試験（ラブリズマブ又はエクリズマブへのダニコパン追加投与） 15
2.1.1 解析対象集団 15
2.1.2 患者の内訳 15

2.1.3 患者背景 16
2.1.4 輸血歴 19
2.1.5 前治療及び併用治療 20
2.1.6 有効性の結果 20
2.2 ACH471-101 試験（エクリズマブへのダニコパン追加投与） 33
2.2.1 患者の内訳 33
2.2.2 患者背景 34
2.2.3 輸血歴 35
2.2.4 前治療及び併用治療 36
2.2.5 有効性の結果 36
2.3 ACH471-100 試験（ダニコパン単独療法） 38
2.3.1 患者の内訳 38
2.3.2 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 38
2.3.3 有効性の結果 39
2.4 ACH471-103 試験（ダニコパン単独療法） 41
2.4.1 患者の内訳 41
2.4.2 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 42
2.4.3 有効性の結果 43
3 全試験を通しての結果の比較と解析 44
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
5 効果の持続、耐薬性 46
5.1 ALXN2040-PNH-301 試験 46
5.1.1 Hb 濃度の推移 46
5.1.2 FACIT-F スコアの推移 47
5.1.3 網状赤血球絶対数の推移 47
5.2 ACH471-101 試験 48
5.2.1 Hb 濃度の推移 48
5.2.2 赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の推移 49
5.2.3 LDH 値の推移 49

LIST OF TABLES

Table 1: PNH に対するダニコパンの有効性評価の臨床データパッケージ 7
Table 2: 主な選択基準［ALXN2040-PNH-301 試験］ 9
Table 3: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目［ALXN2040-PNH-301 試験］ 9
Table 4: 主な選択基準［ACH471-101 試験］ 11
Table 5: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目［ACH471-101 試験］ 11
Table 6: 主な選択基準［ACH471-100 試験］ 12
Table 7: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目［ACH471-100 試験］ 13
Table 8: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目［ACH471-103 試験］ 14

Table 9: 解析対象集団［ALXN2040-PNH-301 試験］ 15
Table 10: 患者の内訳（Interim Safety Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 16
Table 11: 人口統計学的特性（Interim Efficacy Analysis Set 及び Interim Safety Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 17
Table 12: 人口統計学的特性（Interim Efficacy Analysis Set 及び Interim Safety Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 17
Table 13: ベースライン時点の疾患特性（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 18
Table 14: 赤血球成分輸血の輸血歴（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 20
Table 15: 投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 21
Table 16: 投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 21
Table 17: 投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 22
Table 18: 投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 23
Table 19: 投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 23
Table 20: 投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 23
Table 21: 投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 24
Table 22: 投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 24
Table 23: 投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 25
Table 24: 投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 26
Table 25: 投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 27
Table 26: 投与 12 週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 27
Table 27: 投与 12 週時点の PNH 赤血球クローンサイズのベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 28
Table 28: 投与 12 週時点の PNH 赤血球の C3 フラグメント沈着のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 28
Table 29: 投与 12 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 28

Table 30: 投与 12 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 29
Table 31: ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、後半 12 週間に Hb 濃度の安定化がみられた患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 30
Table 32: ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、投与 24 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 30
Table 33: ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、投与 24 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 31
Table 34: 投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 24 週間からの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、ダニコパン／ダニコパン群 [a]）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 31
Table 35: 投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、プラセボ／ダニコパン群 [a]）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 32
Table 36: ダニコパン継続投与期の投与 12 週間、輸血回避できた患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 32
Table 37: ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、投与開始から 24 週間、輸血回避できた患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 32
Table 38: 投与 24 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 33
Table 39: 解析対象集団［ACH471-101 試験］ 33
Table 40: 患者の内訳（ダニコパン投与集団）［ACH471-101 試験］ 34
Table 41: 人口統計学的特性（ダニコパン投与集団）［ACH471-101 試験］ 34
Table 42: ベースライン時の疾患特性（ダニコパン投与集団）［ACH471-101 試験］ 35
Table 43: 赤血球成分輸血の輸血歴（ダニコパン投与集団）［ACH471-101 試験］ 36
Table 44: 投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（mITT 集団）［ACH471-101 試験］ 36
Table 45: 投与 24 週時点の赤血球成分輸血の概要（mITT 集団）［ACH471-101 試験］ 37
Table 46: 投与 24 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量（mITT 集団）［ACH471-101 試験］ 37
Table 47: 患者の内訳（ダニコパン投与集団）［ACH471-100 試験］ 38
Table 48: 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（ダニコパン投与集団）［ACH471-100 試験］ 38
Table 49: 投与 28 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量（ダニコパン投与集団）［ACH471-100 試験］ 39
Table 50: Hb 濃度のベースラインからの変化量（ダニコパン投与集団）［ACH471-100 試験］ 40

Table 51: 投与 84 日時点での LDH 値のベースラインからの変化量（ダニコパン投与集団）［ACH471-100 試験］ 40
Table 52: PNH 赤血球 III 型クローンサイズのベースラインからの変化量（ダニコパン投与集団）［ACH471-100 試験］ 41
Table 53: 患者の内訳（FAS）［ACH471-103 試験］ 41
Table 54: 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（FAS）［ACH471-103 試験］ 42

LIST OF FIGURES

Figure 1: 試験デザインの概要［ALXN2040-PNH-301 試験］ 8
Figure 2: 投与 12 週時点までの Hb 濃度のベースラインからの変化量の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 22
Figure 3: 投与 12 週時点までの FACIT-F スコアのベースラインからの変化量の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 25
Figure 4: 投与 12 週時点までの網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 26
Figure 5: データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの Hb 濃度の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 46
Figure 6: データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの FACIT-F スコアの推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 47
Figure 7: データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの網状赤血球絶対数の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 48
Figure 8: データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの Hb 濃度の推移（mITT 集団）［ACH471-PNH-101 試験］ 49
Figure 9: データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの LDH 値の推移（mITT 集団）［ACH471-PNH-101 試験］ 50

略語一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
C3	complement component 3	補体 C3
C5	complement component 5	補体 C5
CI	confidence interval	信頼区間
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30 scale	−
EVH	extravascular hemolysis	血管外溶血
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	−
FAS	Full Analysis Set	−
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mITT	modified intent to treat	−
MMRM	mixed model for repeated measures	混合効果モデルによる反復測定解析法
PD	pharmacodynamics	薬力学的作用
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
QOL	quality of life	生活の質
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
TID	3 times daily	1 日 3 回
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.3 臨床的有効性の概要

1 背景及び概要

ダニコパンは経口低分子補体 D 因子阻害薬であり、血管外溶血（EVH）を示す発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象とした臨床試験が進められている。

ダニコパンの PNH 患者に対する有効性は、PNH 患者を対象とした 4 試験（国際共同第 3 相：ALXN2040-PNH-301 試験、海外第 2 相：ACH471-101 試験、ACH471-100 試験及びその継続試験である ACH471-103 試験）で検討した。

本申請では、ダニコパンの PNH 患者に対する有効性を評価した主要な試験として、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者を対象にダニコパンの追加投与の有効性及び安全性を評価した国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験を位置付け、本試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフデータに基づきダニコパンの臨床的有効性を評価した。当該試験には本邦からも参加した。また、エクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 患者を対象にダニコパンの追加投与の有効性及び安全性を検討した海外第 2 相 ACH471-101 試験の結果も参考とした。

なお、海外第 2 相 ACH471-100 試験及びその継続投与試験である第 2 相 ACH471-103 試験では、未治療の PNH 患者にダニコパンを単独投与した。当該試験の結果、乳酸脱水素酵素（LDH）値の低下、ヘモグロビン（Hb）濃度の増加、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-F）スコアの改善が認められ、安全性プロファイルも良好であり、ALXN2040-PNH-301 試験の結果をサポートするデータが得られている。

本申請での有効性評価の臨床データパッケージを Table 1 に示す。

Table 1: PNH に対するダニコパンの有効性評価の臨床データパッケージ

試験番号 **試験相** **実施状況**	**試験デザイン**	**治験薬投与** **患者数**	**用法・用量**
ALXN2040-PNH-301 試験 国際共同第 3 相 進行中 データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者を対象に、ダニコパンを追加投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	86 名 （日本人 12 名）	ダニコパン 150 mg を TID 経口投与（治験実施計画書第 3 版までは 100 mg TID を選択可） 最大 200 mg TID まで増量可
ACH471-101 試験 海外第 2 相 データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本申請後に完了）	エクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 患者を対象に、ダニコパンを追加投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、単群、オープンラベル試験	12 名	ダニコパン 100～150 mg を TID 経口投与 最大 200 mg TID まで増量可
ACH471-100 試験 海外第 2 相 完了	未治療の PNH 患者を対象にダニコパン単独投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同、単群、オープンラベル試験	10 名	ダニコパン 100～150 mg を TID 経口投与 最大 250 mg TID[a] まで増量可
ACH471-103 試験 海外第 2 相 完了	ACH471-100 試験を完了した PNH 患者を対象にダニコパンの長期投与の有効性及び安全性を評価する多施設共同、オープンラベル、継続投与試験	8 名	ダニコパン 150～200 mg を TID 経口投与 最大 250 mg TID まで増量可

[a] 最大 250 mg TID まで増量可とされていたが、本試験中に投与された最大用量は 200 mg TID であった。
略語：EVH = 血管外溶血；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症；TID = 1 日 3 回.

1.1 ALXN2040-PNH-301 試験（ラブリズマブ又はエクリズマブへのダニコパンの追加投与）

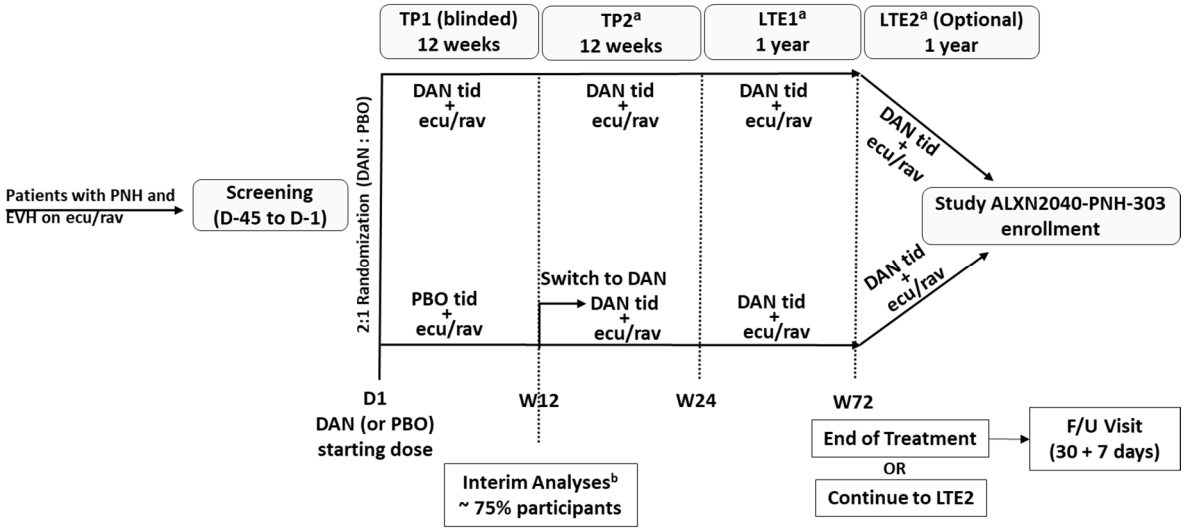
1.1.1 試験デザインの概要

ALXN2040-PNH-301 試験は、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。

本試験は、二重盲検期（12 週間）、その後のダニコパン継続投与期（12 週間）、延長投与期（最長 2 年間）で構成される（Figure 1）。いずれの期間でもすべての患者に対し、補体 C5（C5）阻害薬のラブリズマブ又はエクリズマブが PNH に対する基礎治療として投与される。

- 二重盲検期（12 週間）：ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与として、ダニコパンを 1 日 3 回（TID）投与する群（以下、ダニコパン群）又はプラセボを投与する群（以下、プラセボ群）に 2：1 の比で患者をランダムに割り付け、治験薬を 12 週間投与する。
- ダニコパン継続投与期（12 週間）：投与 12 週時点以降は、プラセボ群の患者はダニコパンに切り替え、ダニコパン群の患者はダニコパンが継続して投与される。
- 延長投与期（最長 2 年間）：投与 24 週時点以降は、すべての患者は延長投与期に移行し、投与 24 週時点と同じ用量でダニコパンを最長 2 年間投与できる。延長投与期が 1 年経過した後は、長期投与試験（ALXN2040-PNH-303 試験）へ移行できる。

Figure 1: 試験デザインの概要［ALXN2040-PNH-301 試験］



注：投与 6、12、18 週時点、延長投与期の任意の時点で、200 mg TID まで用量を漸増可とした。
[a] 投与 12 週時点以降は、プラセボ群の患者はダニコパンに切り替え、ダニコパン群の患者はダニコパンが継続して投与される。いずれの期間でもラブリズマブ又はエクリズマブが PNH に対する基礎治療として投与される。
[b] 目標登録患者 84 名の約 75%が投与 12 週時点を完了した時点で中間解析が実施される。
略語：D = Day；DAN = ダニコパン；ecu = エクリズマブ；EVH = 血管外溶血；F/U = 追跡調査；LTE = 延長投与期；PBO = プラセボ；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症；rav = ラブリズマブ；TID = 1 日 3 回；TP1 = 二重盲検期；TP2 = ダニコパン継続投与期；W = Week.

1.1.2 対象患者

ALXN2040-PNH-301 試験の主な選択基準を Table 2 に示す。

本試験の対象患者は、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下（用量や投与間隔が 24 週間以上変更なし）で臨床的 EVH（Hb 濃度が 9.5 g/dL 以下、かつ網状赤血球絶対数が 120×10^9/L 以上）

を示す PNH 患者とした。なお、治験実施計画書の改訂第 5 版までは輸血歴に関する基準を設定していたが、C5 阻害薬が適切に投与されているにもかかわらず EVH を示す PNH 患者では輸血歴の有無を問わずダニコパンによって臨床上の有益性が得られると考えられたことから、改訂第 6 版で輸血歴の規定を削除した。

Table 2: 主な選択基準［ALXN2040-PNH-301 試験］

選択基準
1. PNH と診断されている者。 2. 以下の臨床的 EVH 所見を有する者。 – 網状赤血球絶対数が 120 × 10^9/L 以上の貧血（Hb 濃度が 9.5 g/dL 以下） 3. Day 1 前の 6 ヵ月間以上、既承認の補体 C5 阻害薬が承認用量（又はそれ以上）で投与され、Day 1 前の 24 週間以上、用量や投与間隔を変更していない者。エクリズマブからラブリズマブに切り替えた患者では、Day 1 の前にラブリズマブの導入用量及び 3 回の維持用量（最低 24 週間）が投与されていること。 4. 血小板数が 30,000/μL 以上で、血小板輸血を必要としない者。 5. 好中球絶対数が 500/μL 以上である者。 6. 18 歳以上（又は各国の法的要件を満たした成人年齢以上）の者。

略語：C5 = 補体 C5；EVH = 血管外溶血；Hb = ヘモグロビン；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症.

1.1.3 用法・用量

ALXN2040-PNH-301 試験でのダニコパンは食後投与とし、開始用量は 150 mg TID であり、200 mg TID まで増量可とした。治験実施計画書の改訂第 3 版までは「アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又は直接ビリルビンのスクリーニング値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍超の患者では、100 mg TID で投与を開始する」こととしていた。しかし、その後ダニコパンの臨床試験での安全性、薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）、有効性のデータを再検討した結果、開始用量は 150 mg TID が適切であると判断されたことから、治験実施計画書の改訂第 4 版以降のダニコパンの開始用量はすべて 150 mg TID とされた。また、この改訂第 4 版の発行時点でダニコパンが 100 mg TID で投与されていた患者では 150 mg TID に増量された。なお、中止する場合には、ダニコパンの用量を 6 日間かけて漸減することとした。

1.1.4 有効性の評価項目

ALXN2040-PNH-301 試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目を Table 3 に示す。

本試験の有効性の主要評価項目は「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」とし、主な副次評価項目として「投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」、「投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合」、「投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」、「投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量」を設定した。

Table 3: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目［ALXN2040-PNH-301 試験］

主要評価項目	・投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量
主な副次評価項目	・投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合
	・投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合
	・投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量
	・投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量
その他の副次評価項目	・投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の変化量 ・投与開始から 24 週間、輸血回避できた患者の割合
	・投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の変化量
	・投与 24 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量

	・ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、後半 12 週間に Hb 濃度の安定化がみられた患者の割合
	・投与 24 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合
	・投与 12 週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量 ・投与 12 週時点の PNH 赤血球クローンサイズ及び PNH 赤血球の C3 フラグメント沈着のベースラインからの変化量 ・投与 12 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量 ・投与 12 週及び 24 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合

略語：C3 = 補体 C3；FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；Hb = ヘモグロビン；LDH = 乳酸脱水素酵素；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症.

1.1.5 対象患者数

ALXN2040-PNH-301 試験の目標登録患者数は 84 名であり、ダニコパン群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化された。主要評価項目の評価時点までの脱落率を 10%とし、「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の群間差（標準偏差［SD］）を 2（1.6）g/dL と仮定し、2 標本 t 検定で有意水準を両側 0.05 としたときの検出力は 99%となる。

主な副次評価項目である「投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」でダニコパン群 35%、プラセボ群 5%としたときの検出力は 95%を上回る。また、「投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合」でダニコパン群 90%、プラセボ群 64%と仮定したときの検出力は 70%となり、「投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」で 2 標本 t 検定での群間差（SD）を 9（13）としたときの検出力は 80%となる。

1.1.6 統計解析

有効性の主要評価項目である「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」のダニコパン群とプラセボ群の比較では、MMRM を用いて解析した（両側有意水準 0.05）。このモデルでは投与群、来院時期、投与群と来院時期の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン時点の Hb 濃度及びランダム化層別因子である輸血歴を連続変数の共変量とした。輸血後 4 週間に測定された Hb 濃度は主解析の MMRM モデルには含めないこととした。この主要評価項目で統計学的な有意差（両側有意水準 0.05）が認められた場合には 4 つの主な副次評価項目を階層的に閉手順で検定し、一方、統計学的な有意差（両側有意水準 0.05）が認められなかった場合、残りの評価項目の統計学的な検定は実施しない（名目的に p 値を算出）こととした。

本試験では、目標登録患者数 84 名の約 75%（63 名）が二重盲検期（12 週間）を終了（完了又は中止）した時点で中間解析を行い、有効性による治験の早期中止を評価することとした。規定した α 消費関数に従い、中間解析を実施した場合の群間差の統計学的有意差を示す有意水準は、主要評価項目では両側 0.018、主な副次評価項目では両側 0.042 とし、最終解析での有意水準は主要評価項目では両側 0.046、主な副次評価項目では両側 0.024 とすることとした。

1.2 ACH471-101 試験（エクリズマブへのダニコパンの追加投与）

1.2.1 試験デザインの概要

ACH471-101 試験は、エクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 患者を対象とした多施設共同単群オープンラベル試験である。

本試験はダニコパン投与期（24 週間）及び延長投与期で構成される。いずれの期間でもすべての患者にエクリズマブが PNH に対する基礎治療として投与される。なお、延長投与期ではエクリ

ズマブをラブリズマブへ変更できることとした。

24 週間のダニコパン投与期を完了後、臨床上の有益性が得られたと判断された患者は、延長投与期へ移行し、投与期の終了時点と同じ用量でダニコパンを継続投与できることとした。

1.2.2 対象患者

ACH471-101 試験の主な選択基準を Table 4 に示す。

本試験の対象患者は、エクリズマブ投与下（24 週間以上の投与を受け、過去 8 週間以上、用量又は投与間隔の変更がない）、Hb 濃度が 10 g/dL 未満かつ網状赤血球絶対数が 100×10^9/L 以上で、赤血球成分輸血を必要とする貧血が認められる PNH 患者とした。

Table 4: 主な選択基準［ACH471-101 試験］

選択基準
1. PNH と診断されている者。 2. スクリーニング前の 12 週間に赤血球成分輸血を受けた者。 3. 網状赤血球絶対数増加（100×10^9/L 以上）を伴う貧血（Hb 濃度：10 g/dL 未満）を有する者。 4. 安定したレジメンでエクリズマブ投与（24 週間以上のエクリズマブ投与［過去 8 週間以上、用量又は投与間隔の変更がない］）を受けている者。 5. 血小板数が 40,000/μL 以上であり、血小板輸血の必要がない者。 6. 18 歳以上（又は各国の法的要件を満たした成人年齢以上）65 歳以下の者。

略語：Hb = ヘモグロビン；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症.

1.2.3 用法・用量

ACH471-101 試験でのダニコパンの開始用量は 100 mg TID 又は 150 mg TID であり、最大 200 mg TID まで増量可とした。また、中止する場合には、ダニコパンの用量を 6 日間かけて漸減することとした。

1.2.4 有効性の評価項目

ACH471-101 試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目を Table 5 に示す。

本試験の有効性の主要評価項目は「投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」とし、副次評価項目として「投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の減少量」、「投与開始から 24 週間、赤血球成分輸血を回避できた患者数とその割合」、「投与 24 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量」を設定した。

Table 5: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目［ACH471-101 試験］

主要評価項目	・投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量
副次評価項目	・投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の減少量
	・投与開始から 24 週間、赤血球成分輸血を回避できた患者数とその割合
	・投与 24 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量

略語：Hb = ヘモグロビン；LDH = 乳酸脱水素酵素.

1.2.5 対象患者数

エクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 患者を対象に、ダニコパンの追加投与の有効性を探索的に評価する目的で 14 名を目標登録患者数とした。

1.2.6 統計解析

本試験では、開始用量にかかわらず、投与患者全体でのデータを示した。連続データは、患者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値等の記述統計量で要約し、カテゴリカルデータは頻度及び割合を示した。

1.3 ACH471-100 試験（ダニコパン単独療法）

1.3.1 試験デザインの概要

ACH471-100 試験は、未治療の PNH 患者を対象としたダニコパン単独療法の多施設共同単群オープンラベル試験であり、Part 1（28 日間）及び Part 2（最長 56 日間）で構成される。

Part 1 を完了し、臨床上の有益性が得られたと判断された患者は、Part 2 へ移行して投与 84 日時点までダニコパンを継続投与できることとした。また、投与 84 日時点以降は、継続投与試験である ACH471-103 試験に移行できることとした。

1.3.2 対象患者

ACH471-100 試験の主な選択基準を Table 6 に示す。

本試験の対象患者は、PNH 赤血球 III 型、PNH 顆粒球のクローンサイズが 10%以上、網状赤血球増加を伴う貧血（Hb 濃度：12 g/dL 未満）を有し、LDH 値が ULN の 1.5 倍以上である未治療の PNH 患者とした。

Table 6: 主な選択基準［ACH471-100 試験］

選択基準
1. PNH 赤血球 III 型、PNH 顆粒球のクローンサイズが 10%以上で、網状赤血球増加を伴う貧血（Hb 濃度：12 g/dL 未満）を有する未治療の PNH 患者。 2. LDH 値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上。 3. 血小板数が 50,000/μL 以上であり、血小板輸血の必要がない者。 4. 18 歳以上（又は各国の法的要件を満たした成人年齢以上）の者。

略語：Hb = ヘモグロビン；LDH = 乳酸脱水素酵素；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症.

1.3.3 用法・用量

ACH471-100 試験でのダニコパンの開始用量は 100 mg TID 又は 150 mg TID であり、最大 250 mg TID まで増量可とした。中止する場合には、ダニコパンの用量を 6 日間かけて漸減することとした。

1.3.4 有効性の評価項目

ACH471-100 試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目を Table 7 に示す。

本試験の主要評価項目は「投与 28 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量」とし、副次評価項目として「投与 28 日時点及び投与 84 日時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」、「投与 84 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量」、「試験中の PNH 赤血球 III 型クローンサイズ」を設定した。

Table 7: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目［ACH471-100 試験］

主要評価項目	・投与 28 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量
副次評価項目	・投与 28 日時点及び投与 84 日時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量 ・投与 84 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量 ・試験中の PNH 赤血球 III 型のクローンサイズ

略語：Hb = ヘモグロビン；LDH = 乳酸脱水素酵素；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症.

1.3.5 対象患者数

ACH471-100試験の目標登録患者数は4～12名とした。未治療のPNH患者数は極めて少ないこと、及び本試験の目的はダニコパン単独療法の有効性を探索的に評価することであることを踏まえ、当該患者数を設定した。

1.3.6 統計解析

連続データは、患者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値等の記述統計量で要約し、カテゴリカルデータは頻度及び割合を示した。

1.4 ACH471-103 試験（ダニコパン単独療法）

1.4.1 試験デザインの概要

ACH471-103 試験は、ACH471-100 試験でダニコパン単独療法の臨床上の有益性が認められた PNH 患者が移行できるオープンラベル継続投与試験であり、移行前の ACH471-100 試験からダニコパン単独療法を中断することなく同じ用量で継続することができた。

1.4.2 対象患者

ACH471-103 試験の対象患者は、ACH471-100 試験でダニコパン単独療法を完了し、臨床上の有益性が認められ、安全性又は忍容性に重大な懸念がない患者とした。

1.4.3 用法・用量

ACH471-103 試験でのダニコパンの開始用量は、移行前の ACH471-100 試験で投与されていた用量（150 mg TID、175 mg TID、又は 200 mg TID）であり、最大 250 mg TID まで増量可とした。中止する場合には、ダニコパンの用量を 6 日間かけて漸減することとした。

1.4.4 有効性の評価項目

ACH471-103 試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目を Table 8 に示す。

本試験の主な主要評価項目は「LDH 値のベースラインからの変化量」、「赤血球成分輸血なしでの Hb 濃度のベースラインからの変化量」、「網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量」、「赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数」とし、その他の主要評価項目として「遊離 Hb、ハプトグロビン、全血球計算、PNH クローンサイズ、補体 D 因子濃度、補体第二経路活性、D ダイマー、直接クームスのベースラインからの変化量」、副次評価項目として「FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」、「EORTC-QLQ-C30 domain scale のベースラインからの変化量」を設定した。

Table 8: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目［ACH471-103 試験］

主要評価項目	主な主要評価項目	・LDH 値のベースラインからの変化量 ・赤血球成分輸血なしでの Hb 濃度のベースラインからの変化量 ・網状赤血球数のベースラインからの変化量 ・赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数
	その他の主要評価項目	・遊離 Hb、ハプトグロビン、全血球計算、PNH クローンサイズ、補体 D 因子濃度、補体第二経路活性、D ダイマー、直接クームスのベースラインからの変化量
副次評価項目		・FACIT-F スコアのベースラインからの変化量 ・EORTC-QLQ-C30 domain scale のベースラインからの変化量

略語：EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale；FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；Hb = ヘモグロビン；LDH = 乳酸脱水素酵素；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症.

1.4.5 統計解析

ACH471-103 試験では、ACH471-100 試験のベースラインのデータをベースライン値とした。ACH471-100 試験の最終来院時点（投与 84 日時点）を本試験の投与開始日（投与 1 週時点）とし、ACH471-100 試験で得られたデータを必要に応じて ACH471-103 試験の投与開始日のデータとした。連続データは、患者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値等の記述統計量で要約し、カテゴリカルデータは頻度及び割合を示した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ALXN2040-PNH-301 試験（ラブリズマブ又はエクリズマブへのダニコパン追加投与）

ALXN2040-PNH-301 試験は、目標登録患者数である 84 名の約 75%（63 名）が 12 週間の投与期間（二重盲検期：12 週間）を終了（完了又は中止）した時点（2022 年 6 月 28 日）でデータをカットオフして中間解析を実施した。本申請は FDA の指示に従い、[redacted]（[redacted]）[redacted]（[redacted]）した時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）でデータをカットオフして実施した追加解析の結果を示す。

2.1.1 解析対象集団

ALXN2040-PNH-301 試験の解析対象集団を Table 9 に示す。

本申請では、12 週間の投与期間（二重盲検期）を終了（完了又は中止）した 63 名（ダニコパン群 42 名［日本人 5 名］、プラセボ群 21 名［日本人 2 名］）を有効性の主解析対象集団である Interim Efficacy Analysis Set とし、Per Protocol Set を対象とした解析も行うこととしたが、Per Protocol Set は Interim Efficacy Analysis Set と同じであった。また、治験薬が投与された 86 名（ダニコパン群 57 名［日本人 8 名］、プラセボ群 29 名［日本人 4 名］）を Interim Safety Analysis Set とした。

Table 9: 解析対象集団［ALXN2040-PNH-301 試験］

	全体			日本人集団		
	ダニコパン群 (N = 57) n（%）	プラセボ群 (N = 29) n（%）	合計 (N = 86) n（%）	ダニコパン群 (N = 8) n（%）	プラセボ群 (N = 4) n（%）	合計 (N = 12) n（%）
Interim Safety Analysis Set[a]	57 (100)	29 (100)	86 (100)	8 (100)	4 (100)	12 (100)
Interim Efficacy Set [b]	42 (73.7)	21 (72.4)	63 (73.3)	5 (62.5)	2 (50.0)	7 (58.3)

[a] 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で治験薬が投与されたすべての患者
[b] 2022 年 6 月 28 日時点で 12 週間の投与期間を終了（完了又は中止）した患者
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.1.1.2, Table 14.1.1.3.1, Table 14.1.1.3.2.

2.1.2 患者の内訳

ALXN2040-PNH-301 試験のデータカットオフ時点での患者の内訳を Table 10（Interim Safety Analysis Set）に示す。

データカットオフ時点で、治験薬が投与された 86 名（ダニコパン群：57 名、プラセボ群：29 名）のうち、71 名（ダニコパン群：48 名、プラセボ群：23 名）が投与 12 週時点までの二重盲検期を完了、11 名が継続中、4 名が中止していた。また、完了した 71 名がダニコパン継続投与期に移行し、このうち 60 名（ダニコパン群：40 名、プラセボ群：20 名）がダニコパン継続投与期を完了、10 名が継続中、1 名が中止していた。なお、Interim Efficacy Analysis Set（63 名）には二重盲検期に中止した 4 名中 2 名、ダニコパン継続投与期を完了した 60 名及び中止した 1 名が含まれた（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Listing 16.2.1.3）。

日本人集団では、治験薬が投与された 12 名（ダニコパン群：8 名、プラセボ群：4 名）のうち 11 名（ダニコパン群：7 名、プラセボ群：4 名）が投与 12 週時点までの二重盲検期を完了、1 名が継続中であった。また、完了した 11 名がダニコパン継続投与期に移行し、このうち 7 名（ダニコパン群：5 名、プラセボ群：2 名）がダニコパン継続投与期を完了、4 名が継続中であった。

Table 10: 患者の内訳（Interim Safety Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

	全体			日本人集団		
	ダニコパン群 (N = 57) n（%）	プラセボ群 (N = 29) n（%）	合計 (N = 86) n（%）	ダニコパン群 (N = 8) n（%）	プラセボ群 (N = 4) n（%）	合計 (N = 12) n（%）
治験薬が投与された患者	57 (100)	29 (100)	86 (100)	8 (100)	4 (100)	12 (100)
二重盲検期						
完了	48 (84.2)	23 (79.3)	71 (82.6)	7 (87.5)	4 (100)	11 (91.7)
継続中	7 (12.3)	4 (13.8)	11 (12.8)	1 (12.5)	0	1 (8.3)
中止	2 (3.5)	2 (6.9)	4 (4.7)	0	0	0
有害事象	2 (3.5)	1 (3.4)	3 (3.5)	—	—	—
同意撤回	0	1 (3.4)	1 (1.2)	—	—	—
ダニコパン継続投与期						
ダニコパン継続投与期に移行	48 (84.2)	23 (79.3)	71 (82.6)	7 (87.5)	4 (100)	11 (91.7)
継続中	7 (12.3)	3 (10.3)	10 (11.6)	2 (25.0)	2 (50.0)	4 (33.3)
完了	40 (70.2)	20 (69.0)	60 (69.8)	5 (62.5)	2 (50.0)	7 (58.3)
中止	1 (1.8)	0	1 (1.2)	0	0	0
有害事象	1 (1.8)	0	1 (1.2)	—	—	—
延長投与期						
延長投与期に移行	40 (70.2)	20 (69.0)	60 (69.8)	5 (62.5)	2 (50.0)	7 (58.3)
継続中	36 (63.2)	19 (65.5)	55 (64.0)	4 (50.0)	1 (25.0)	5 (41.7)
完了	0	0	0	0	0	0
完了（1 年間の延長投与期）	6 (10.5)	3 (10.3)	9 (10.5)	0	0	0
中止	4 (7.0)	1 (3.4)	5 (5.8)	1 (12.5)	1 (25.0)	2 (16.7)
有害事象	0	1 (3.4)	1 (1.2)	0	1 (25.0)	1 (8.3)
服薬不遵守	1 (1.8)	0	1 (1.2)	0	0	0
医師の判断	1 (1.8)	0	1 (1.2)	0	0	0
同意撤回	2 (3.5)	0	2 (2.3)	1 (12.5)	0	1 (8.3)
試験全体						
継続中	51 (89.5)	27 (93.1)	78 (90.7)	7 (87.5)	3 (75.0)	10 (83.3)
完了	0	0	0	0	0	0
中止	6 (10.5)	2 (6.9)	8 (9.3)	1 (12.5)	1 (25.0)	2 (16.7)
有害事象	1 (1.8)	0	1 (1.2)	0	1 (25.0)	1 (8.3)
服薬不遵守	1 (1.8)	0	1 (1.2)	0	0	0
医師の判断	1 (1.8)	0	1 (1.2)	0	0	0
同意撤回	3 (5.3)	2 (6.9)	5 (5.8)	1 (12.5)	0	1 (8.3)

Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.1.1.4.3, Listing 16.2.1.3.

2.1.3 患者背景

2.1.3.1 人口統計学的特性

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set 及び Interim Safety Analysis Set での人口統計学的特性を Table 11（全体）及び Table 12（日本人集団）に示す。

Interim Efficacy Analysis Set（63 名）での同意取得時の年齢の平均値（SD）は、ダニコパン群 55.0（15.64）歳、プラセボ群 53.1（14.27）歳であり、性別ではいずれの群でも女性の割合が高かった。人種ではいずれの群でも白人及びアジア人が大半を占めた。日本人はダニコパン群 5 名（11.9%）、プラセボ群 2 名（9.5%）であった。

Interim Efficacy Analysis Set 及び Interim Safety Analysis Set のいずれでも、ダニコパン群とプラセボ群で人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった。

Table 11: 人口統計学的特性（Interim Efficacy Analysis Set 及び Interim Safety Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

	Interim Efficacy Analysis Set			Interim Safety Analysis Set		
	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 21）	合計（N = 63）	ダニコパン群（N = 57）	プラセボ群（N = 29）	合計（N = 86）
性別、n（%）						
男性	19 (45.2)	7 (33.3)	26 (41.3)	23 (40.4)	9 (31.0)	32 (37.2)
女性	23 (54.8)	14 (66.7)	37 (58.7)	34 (59.6)	20 (69.0)	54 (62.8)
人種、n（%）						
アメリカ／アラスカ先住民	1 (2.4)	0	1 (1.6)	1 (1.8)	0	1 (1.2)
アジア人	18 (42.9)	7 (33.3)	25 (39.7)	22 (38.6)	10 (34.5)	32 (37.2)
黒人／アフリカ系アメリカ人	1 (2.4)	0	1 (1.6)	2 (3.5)	0	2 (2.3)
白人	19 (45.2)	9 (42.9)	28 (44.4)	28 (49.1)	14 (48.3)	42 (48.8)
その他	1 (2.4)	0	1 (1.6)	1 (1.8)	0	1 (1.2)
報告なし	2 (4.8)	4 (19.0)	6 (9.5)	3 (5.3)	4 (13.8)	7 (8.1)
不明	0	1 (4.8)	1 (1.6)	0	1 (3.4)	1 (1.2)
民族、n（%）						
ヒスパニック／ラテン系	4 (9.5)	0	4 (6.3)	6 (10.5)	1 (3.4)	7 (8.1)
ヒスパニック／ラテン系以外	34 (81.0)	17 (81.0)	51 (81.0)	46 (80.7)	24 (82.8)	70 (81.4)
報告なし	4 (9.5)	4 (19.0)	8 (12.7)	5 (8.8)	4 (13.8)	9 (10.5)
同意取得時の年齢（歳）						
平均値（SD）	55.0 (15.64)	53.1 (14.27)	54.3 (15.11)	52.8 (17.00)	52.9 (14.34)	52.8 (16.07)
中央値	57.5	53.0	57.0	56.0	53.0	54.0
最小値、最大値	25, 80	29, 75	25, 80	20, 82	29, 77	20, 82
同意取得時の年齢分布						
< 65 歳	30 (71.4)	17 (81.0)	47 (74.6)	41 (71.9)	23 (79.3)	64 (74.4)
≥ 65 歳	12 (28.6)	4 (19.0)	16 (25.4)	16 (28.1)	6 (20.7)	22 (25.6)
BMI（kg/m^2）						
平均値（SD）	26.737 (5.3766)	24.769 (4.8660)	26.081 (5.2563)	25.984 (5.3183)	24.562 (4.3539)	25.505 (5.0335)
中央値	25.737	23.474	24.558	24.505	24.484	24.494
最小値、最大値	19.67, 49.26	18.37, 37.10	18.37, 49.26	18.56, 49.26	18.37, 37.10	18.37, 49.26
日本人						
日本人以外	37 (88.1)	19 (90.5)	56 (88.9)	49 (86.0)	25 (86.2)	74 (86.0)
日本人	5 (11.9)	2 (9.5)	7 (11.1)	8 (14.0)	4 (13.8)	12 (14.0)

略語：BMI = 体格指数；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.1.2.1.1, Table 14.1.2.1.2.

Table 12: 人口統計学的特性（Interim Efficacy Analysis Set 及び Interim Safety Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］

	Interim Efficacy Analysis Set			Interim Safety Analysis Set		
	ダニコパン群（N = 5）	プラセボ群（N = 2）	合計（N = 7）	ダニコパン群（N = 8）	プラセボ群（N = 4）	合計（N = 12）
性別、n（%）						
男性	3 (60.0)	1 (50.0)	4 (57.1)	3 (37.5)	3 (75.0)	6 (50.0)
女性	2 (40.0)	1 (50.0)	3 (42.9)	5 (62.5)	1 (25.0)	6 (50.0)
人種、n（%）						
アジア人	5 (100)	2 (100)	7 (100)	8 (100)	4 (100)	12 (100)
民族、n（%）						
ヒスパニック／ラテン系以外	5 (100)	2 (100)	7 (100)	8 (100)	4 (100)	12 (100)
同意取得時の年齢（歳）						
平均値（SD）	45.2 (16.30)	71.0 (4.24)	52.6 (18.40)	51.6 (19.32)	71.8 (4.50)	58.3 (18.48)
中央値	40.0	71.0	57.0	48.5	71.0	67.0

	Interim Efficacy Analysis Set			Interim Safety Analysis Set		
	ダニコパン群 (N = 5)	プラセボ群 (N = 2)	合計 (N = 7)	ダニコパン群 (N = 8)	プラセボ群 (N = 4)	合計 (N = 12)
最小値、最大値	28, 67	68, 74	28, 74	28, 82	68, 77	28, 82
同意取得時の年齢分布						
< 65 歳	4 (80.0)	0	4 (57.1)	5 (62.5)	0	5 (41.7)
≥ 65 歳	1 (20.0)	2 (100)	3 (42.9)	3 (37.5)	4 (100)	7 (58.3)
BMI（kg/m^2）						
平均値（SD）	25.185 (3.1635)	19.281 (1.2822)	23.498 (3.9047)	23.321 (3.5489)	21.063 (2.9743)	22.569 (3.4152)
中央値	24.397	19.281	23.951	22.572	20.282	21.153
最小値、最大値	21.11, 29.40	18.37, 20.19	18.37, 29.40	19.28, 29.40	18.37, 25.31	18.37, 29.40

略語：BMI = 体格指数；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.1.2.4.1, Table 14.1.2.4.2.

2.1.3.2 ベースライン疾患特性

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set でのベースライン時点の疾患特性を Table 13 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set での PNH 診断時の年齢の平均値（SD）はダニコパン群で 44.20（16.588）歳、プラセボ群で 40.79（16.304）歳であった。また、投与中の C5 阻害薬の治療歴（ラブリズマブ又はエクリズマブの投与開始から治験薬投与開始までの期間）の平均値（SD）は、ダニコパン群 3.94（3.268）年、プラセボ群 4.54（3.966）年であった。

疾患特性として、ベースライン時点の Hb 濃度の平均値（SD）はダニコパン群 7.66（0.939）g/dL、プラセボ群 7.74（1.035）g/dL、網状赤血球絶対数の平均値（SD）はダニコパン群 236.37（91.381）× 10^9/L、プラセボ群 240.64（120.279）× 10^9/L であり、いずれの群も EVH を有していることが示唆された。

全体として、ダニコパン群とプラセボ群でベースライン時点の疾患特性に大きな違いは認められなかった。

Table 13: ベースライン時点の疾患特性（Interim Efficacy Analysis Set）[ALXN2040-PNH-301 試験]

	ダニコパン群 (N = 42)	プラセボ群 (N = 21)	合計 (N = 63)
PNH 診断時の年齢（歳）			
平均値（SD）	44.20 (16.588)	40.79 (16.304)	43.06 (16.442)
中央値	45.00	41.00	43.60
最小値、最大値	11.6, 76.4	18.0, 69.8	11.6, 76.4
診断から同意取得までの期間（年）			
平均値（SD）	11.28 (10.593)	12.78 (10.422)	11.78 (10.476)
中央値	7.30	10.80	8.80
最小値、最大値	0.9, 49.6	1.2, 39.6	0.9, 49.6
最初に C5 阻害薬を投与した年齢（歳）			
平均値（SD）	50.05 (15.323)	47.05 (14.568)	49.05 (15.025)
中央値	53.45	47.60	50.60
最小値、最大値	20.9, 76.9	20.5, 70.4	20.5, 76.9
最初に投与した C5 阻害薬の投与開始から治験薬投与開始までの期間（年）			
平均値（SD）	5.53 (3.894)	6.66 (4.620)	5.90 (4.147)
中央値	4.31	5.22	4.53
最小値、最大値	0.8, 15.8	0.7, 16.8	0.7, 16.8
現在投与中の C5 阻害薬の投与開始から治験薬投与開始までの期間（年）			
平均値（SD）	3.94 (3.268)	4.54 (3.966)	4.14 (3.496)
中央値	3.57	3.74	3.66

	ダニコパン群 （N = 42）	プラセボ群 （N = 21）	合計 （N = 63）
最小値、最大値	0.5, 14.2	0.7, 16.8	0.5, 16.8
現在投与中の C5 阻害薬、n (%)			
ラブリズマブ	27 (64.3)	10 (47.6)	37 (58.7)
エクリズマブ	15 (35.7)	11 (52.4)	26 (41.3)
ベースライン時の Hb（g/L）			
平均値（SD）	76.6 (9.39)	77.4 (10.35)	76.9 (9.64)
中央値	77.5	78.0	78.0
最小値、最大値	57, 94	54, 93	54, 94
ベースライン時の FACIT-F スコア			
平均値（SD）	33.46 (11.089)	33.86 (10.781)	33.59 (10.902)
中央値	36.00	37.00	37.00
最小値、最大値	9.0, 51.0	12.0, 52.0	9.0, 52.0
ベースライン時の網赤血球絶対数（10^{12}/L）			
n	42	20	62
平均値（SD）	0.23637 (0.091381)	0.24064 (0.120279)	0.23775 (0.100612)
中央値	0.21195	0.20985	0.21080
最小値、最大値	0.1094, 0.5295	0.1042, 0.5419	0.1042, 0.5419
PNH 赤血球クローンサイズ（II+III 型）（%）			
n	14	9	23
平均値（SD）	51.621 (25.3790)	65.511 (29.5996)	57.057 (27.3356)
中央値	51.500	69.600	60.500
最小値、最大値	14.10, 87.80	19.30, 100.00	14.10, 100.00
PNH 赤血球 III 型クローンサイズ（%）			
n	24	10	34
平均値（SD）	47.546 (22.1639)	51.680 (29.0473)	48.762 (24.0030)
中央値	49.000	47.200	47.200
最小値、最大値	11.60, 92.70	17.10, 99.90	11.60, 99.90
PNH 赤血球 II 型クローンサイズ（%）			
n	14	8	22
平均値（SD）	6.929 (12.6001)	6.063 (5.3109)	6.614 (10.3859)
中央値	0.800	5.950	1.200
最小値、最大値	0.10, 36.80	0.10, 14.50	0.10, 36.80
PNH 顆粒球クローンサイズ（%）			
n	29	10	39
平均値（SD）	94.597 (9.5916)	96.620 (4.9150)	95.115 (8.6204)
中央値	98.200	98.300	98.200
最小値、最大値	63.50, 100.00	83.70, 100.00	63.50, 100.00
ベースライン時の LDH（U/L）			
n	42	20	62
平均値（SD）	298.73 (105.707)	278.25 (68.404)	292.12 (95.189)
中央値	261.00	257.25	261.00
最小値、最大値	165.5, 734.5	180.0, 404.0	165.5, 734.5

略語：C5 = 補体 C5；FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；Hb = ヘモグロビン；LDH = 乳酸脱水素酵素；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.1.3.1.1.

2.1.4 輸血歴

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set での赤血球成分輸血の輸血歴を Table 14 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set（63 名）の全員がスクリーニング前 6 ヵ月間に赤血球成分輸血を受けていた。また、治験薬初回投与前 24 週間に赤血球成分輸血を受けた患者の割合はダニコパン群 90.5%、プラセボ群 81.0%であり、治験薬初回投与前 12 週間に赤血球成分輸血を受けた患者の割合はダニコパン群 69.0%、プラセボ群 71.4%であった。

Table 14: 赤血球成分輸血の輸血歴（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

	ダニコパン群 (N = 42)	プラセボ群 (N = 21)	合計 (N = 63)
スクリーニング前 6 ヵ月間に赤血球成分輸血を受けた患者数、n（%）	42 (100)	21 (100)	63 (100)
初回投与前の 24 週間に赤血球成分輸血を受けた患者数、n（%）	38 (90.5)	17 (81.0)	55 (87.3)
治験薬投与開始前の 24 週間に受けた輸血の回数			
平均値（SD）	2.5 (2.16)	2.6 (2.11)	2.6 (2.12)
中央値	2.0	3.0	2.0
最小値、最大値	0, 8	0, 8	0, 8
治験薬投与開始前の 24 週間に受けた輸血の単位数			
平均値（SD）	4.3 (4.66)	4.4 (3.79)	4.3 (4.36)
中央値	2.0	4.0	3.0
最小値、最大値	0, 20	0, 12	0, 20
初回投与前の 12 週間に赤血球成分輸血を受けた患者数、n（%）	29 (69.0)	15 (71.4)	44 (69.8)
治験薬投与開始前の 12 週間に受けた輸血の回数			
平均値（SD）	1.4 (1.41)	1.5 (1.36)	1.4 (1.39)
中央値	1.0	1.0	1.0
最小値、最大値	0, 6	0, 5	0, 6
治験薬投与開始前の 12 週間に受けた輸血の単位数			
平均値（SD）	2.1 (2.46)	2.4 (2.25)	2.2 (2.38)
中央値	1.0	2.0	2.0
最小値、最大値	0, 11	0, 7	0, 11

略語：SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.1.3.1.5.

2.1.5 前治療及び併用治療

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set（63 名）のうち、登録時点でラブリズマブが投与されていた患者の割合はダニコパン群で 64.3%、プラセボ群で 47.6%であり、エクリズマブが投与されていた患者の割合はダニコパン群で 35.7%、プラセボ群で 52.4%であった（Table 13）。

Interim Efficacy Analysis Set 及び Interim Safety Analysis Set での前治療はそれぞれ ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.1.4.1.2 及び Table 14.1.4.1.1 に、併用治療はそれぞれ ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.1.4.2.1.5～8 及び Table 14.1.4.2.1.1～4 に示した。

2.1.6 有効性の結果

2.1.6.1 主要評価期間（二重盲検期、投与 12 週時点まで）

2.1.6.1.1 主要評価項目：投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の結果を Table 15（Interim Efficacy Analysis Set 全体）及び Table 16（日本人集団）に、「投与 12 週時点までの Hb 濃度のベースラインからの変化量の推移」を Figure 2 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set 全体での MMRM を用いた「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（標準誤差［SE］）はダニコパン群 2.940（0.2107）g/dL、プラセボ群 0.496（0.3128）g/dL で、その群間差（SE）は 2.444（0.3751）g/dL であり、プラセボ群と比較してダニコパン群で統計学的に有意かつ臨床的に重要な増加（2 g/dL 以上の増加）が認めら

れた（p < 0.0001）。また、投与 2 週時点で既に「Hb 濃度のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値の群間差（SE）は 2.154（0.2792）g/dL であり（p < 0.0001）、治験薬投与開始後早期にダニコパン群での Hb 濃度の増加が認められ、この改善効果は投与 12 週時点まで維持されることが示された（Figure 2）。

日本人集団でも、「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の平均値（SD）はダニコパン群（5 名）で 2.58（1.639）g/dL、プラセボ群（2 名）で−0.30（0.283）g/dL であり、Interim Efficacy Analysis Set 全体と同様の結果であった。

また、感度分析として実施した Interim Efficacy Analysis Set での再ランダム化法を用いた「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」でも、プラセボ群と比較してダニコパン群で統計学的に有意な増加が認められ、主解析で得られた結果が支持された（p = 0.0007）（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.1.1.1）。

さらに、Hb 濃度の欠測値に対する感度分析としての tipping point analysis（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR Table 14.2.1.2.1）、及び輸血後 4 週間に測定された Hb 濃度を含む補足的解析からも主解析の結果が裏付けられた（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR Table 14.2.1.3.1）。

Table 15: **投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］**

投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（g/L）	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 21）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）	p 値
最小二乗平均値（SE）	29.40 (2.107)	4.96 (3.128)	24.44 (3.751)	< 0.0001[a]
最小二乗平均値の 95% CI	25.16, 33.64	-1.33, 11.24	16.90, 31.99	

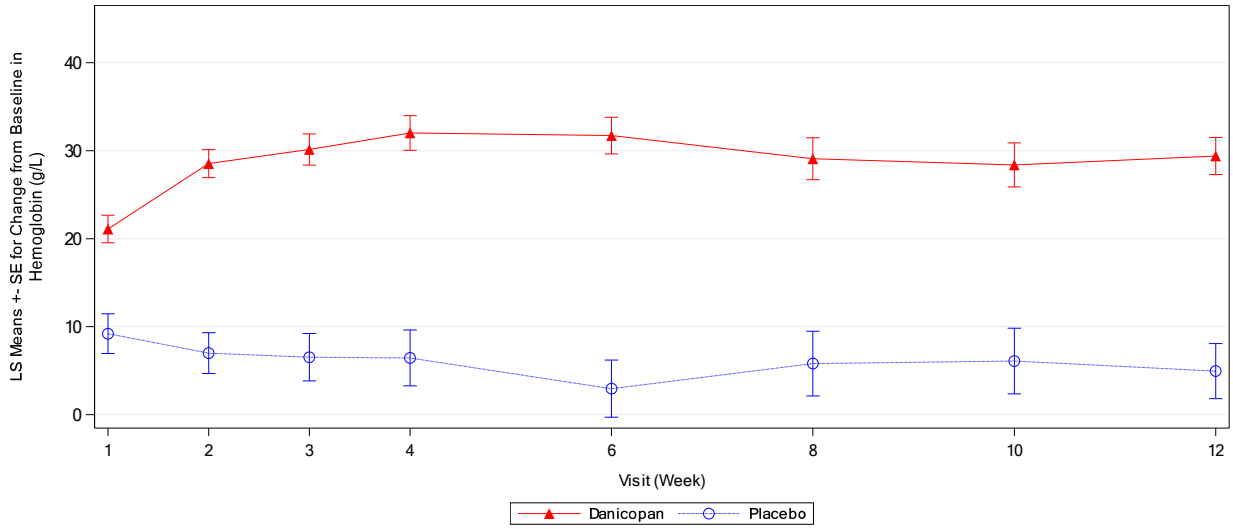
[a] 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースラインの Hb 濃度、輸血歴を連続変数の共変量とした MMRM 法.
略語：CI = 信頼区間；Hb = ヘモグロビン；MMRM = mixed model for repeated measures；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.1.1.1.

Table 16: **投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］**

投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（g/L）	ダニコパン群（N = 5）	プラセボ群（N = 2）
平均値（SD）	25.8 (16.39)	-3.0 (2.83)
中央値	21.0	-3.0
最小値、最大値	7, 50	-5, -1

略語：Hb = ヘモグロビン；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.7.1.6.

Figure 2: 投与 12 週時点までの Hb 濃度のベースラインからの変化量の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］



投与週	W1	W2	W3	W4	W6	W8	W10	W12
群間差 [a]（g/L） LS 平均値（SE）	11.90 (2.725)	21.54 (2.792)	23.61 (3.203)	25.57 (3.715)	28.76 (3.839)	23.28 (4.361)	22.29 (4.471)	24.44 (3.751)

[a] 投与 1、2、3、4、6、8、10、12 週時点の Hb の変化量の群間差の p 値は< 0.0001（MMRM 法）.
略語 : Hb = ヘモグロビン ; LS = 最小二乗 ; MMRM = mixed model for repeated measures ; SE = 標準誤差 ; W = Week.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.1.

2.1.6.1.2 主な副次評価項目

2.1.6.1.2.1 投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」の結果を Table 17（Interim Efficacy Analysis Set 全体）及び Table 18（日本人集団）に示す。

Interim Efficacy Analysis Set 全体での「投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」は、ダニコパン群で 59.5%、プラセボ群では 0%、群間差（95%信頼区間［CI］）は 46.9%（29.16、64.68）であり、統計学的な有意差が認められた（p < 0.0001）。

日本人集団でも、「投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」は、ダニコパン群（5 名）で 60.0%、プラセボ群（2 名）で 0%であり、Interim Efficacy Analysis Set 全体と同様の結果であった。

Table 17: 投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 21）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）
患者数（n）	25	0	−
割合（%）	59.5	0	46.9
95%信頼区間	43.28, 74.37	0.00, 16.11	29.16, 64.68
p 値 [a]			< 0.0001

[a] スクリーニング時点の Hb 濃度、輸血歴の層別因子で調整した CMH 検定に基づく。
略語：CMH = Cochran-Mantel-Haenszel；Hb = ヘモグロビン.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.2.1.1.

Table 18: 投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者	ダニコパン群 (N = 5)	プラセボ群 (N = 2)
患者数（n）	3	0
割合（%）	60.0	0

略語：Hb = ヘモグロビン.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.7.1.10.

2.1.6.1.2.2 投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合

ALXN2040-PNH-301 試験での「投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合」は、「治験薬の投与開始から投与 12 週時点まで、治験実施計画書に規定した輸血を必要としなかった患者の割合」と定義した。なお、投与 12 週時点までに治験薬の投与を中止した患者は本評価項目を達成しなかったとみなした。

Interim Efficacy Analysis Set での「投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合」の結果を Table 19（Interim Efficacy Analysis Set 全体）及び Table 20（日本人集団）に示す。

Interim Efficacy Analysis Set 全体での「投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合」は、ダニコパン群で 83.3%、プラセボ群で 38.1%、群間差（95% CI）は 41.7%（22.67、60.77）であり、統計学的な有意差が認められた（p = 0.0004）。

日本人集団でも、「投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合」は、ダニコパン群（5 名）で 100%、プラセボ群（2 名）で 50.0%であり、Interim Efficacy Analysis Set 全体と同様の結果であった。

Table 19: 投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者	ダニコパン群 (N = 42)	プラセボ群 (N = 21)	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）
患者数（n）	35	8	−
割合（%）	83.3	38.1	41.7
95%信頼区間	68.64, 93.03	18.11, 61.56	22.67, 60.77
p 値 [a]			0.0004

[a] スクリーニング時点の Hb 濃度、輸血歴の層別因子で調整した CMH 検定に基づく。
略語：CMH = Cochran-Mantel-Haenszel；Hb = ヘモグロビン.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.2.2.1.

Table 20: 投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者	ダニコパン群 (N = 5)	プラセボ群 (N = 2)
患者数（n）	5	1
割合（%）	100	50.0

Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.7.1.9.

2.1.6.1.2.3 投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」の結果を Table 21（Interim Efficacy Analysis Set 全体）及び Table 22（日本人集団）に、「投与 12 週時点までの FACIT-F スコアのベースラインからの変化量の推移」

を Figure 3 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set 全体での「投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群で 7.97（1.128）、プラセボ群で 1.85（1.581）、群間差（SE）は 6.12（1.894）であり、統計学的な有意差が認められた（p = 0.0021）。

日本人集団でも、「投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」の平均値（SD）は、ダニコパン群（5 名）で 5.00（5.657）、プラセボ群（2 名）で−8.50（2.121）であり、Interim Efficacy Analysis Set 全体と同様の結果であった。

また、「投与 12 週時点で FACIT-F スコアが 3 点以上改善した患者の割合」は、ダニコパン群で 69.0%、プラセボ群で 42.9%であり、群間差（95% CI）は 26.5%（4.60、48.36）であった（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.3.6.1）。さらに、「投与 12 週時点で FACIT-F スコアが 5 点以上改善した患者の割合」は、ダニコパン群で 57.1%、プラセボ群で 38.1%であり、群間差（95% CI）は 17.7%（−5.25、40.58）であった（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.3.6.2）。

Table 21: 投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 21）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）	p 値
最小二乗平均値（SE）	7.97 (1.128)	1.85 (1.581)	6.12 (1.894)	0.0021 [a]
最小二乗平均値の 95% CI	5.72, 10.23	-1.31, 5.02	2.33, 9.91	

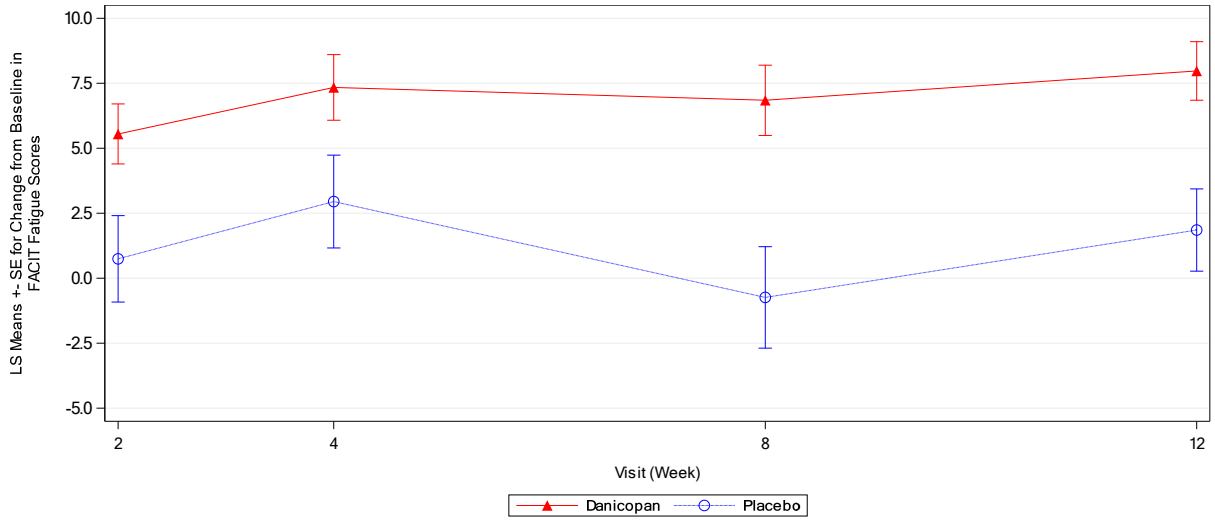
[a] 投与群、来院時期、投与群と来院時期の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン値、ランダム化の層別因子である輸血歴及びスクリーニング時点の Hb 濃度を連続変数の共変量とした MMRM 法.
略語：CI = 信頼区間；FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；Hb = ヘモグロビン；MMRM = mixed model for repeated measures；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.2.3.1.

Table 22: 投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量	ダニコパン群（N = 5）	プラセボ群（N = 2）
平均値（SD）	5.00 (5.657)	-8.50 (2.121)
中央値	2.00	-8.50
最小値、最大値	-1.0, 12.0	-10.0, -7.0

略語：FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.7.1.13.

Figure 3: 投与 12 週時点までの FACIT-F スコアのベースラインからの変化量の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］



投与週	W2	W4	W8	W12
群間差 LS 平均値（SE）	4.81 (1.971)	4.39 (2.144)	7.59 (2.333)	6.12 (1.894)

略語：FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；W = Week.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.3.1.

2.1.6.1.2.4 投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量」の結果を Table 23（Interim Efficacy Analysis Set 全体）及び Table 24（日本人集団）に、「投与 12 週時点までの網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量の推移」を Figure 4 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set 全体での「投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群で−83.8（8.93）× 10^9/L、プラセボ群で 3.5（12.68）× 10^9/L、群間差（SE）は−87.2（15.25）× 10^9/L であり、統計学的な有意差が認められた（$p < 0.0001$）。

日本人集団でも、「投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量」の平均値（SD）は、ダニコパン群（5 名）で−18.00（17.792）× 10^9/L、プラセボ群（2 名）で 41.45（44.618）× 10^9/L であり、Interim Efficacy Analysis Set 全体と同様の結果であった。

Table 23: 投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量（10^{12}/L）	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 20）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）	p 値
最小二乗平均値（SE）	-0.0838 (0.00893)	0.0035 (0.01268)	-0.0872 (0.01525)	< 0.0001[a]
最小二乗平均値の 95% CI	-0.1016, -0.0659	-0.0219, 0.0288	-0.1177, -0.0567	

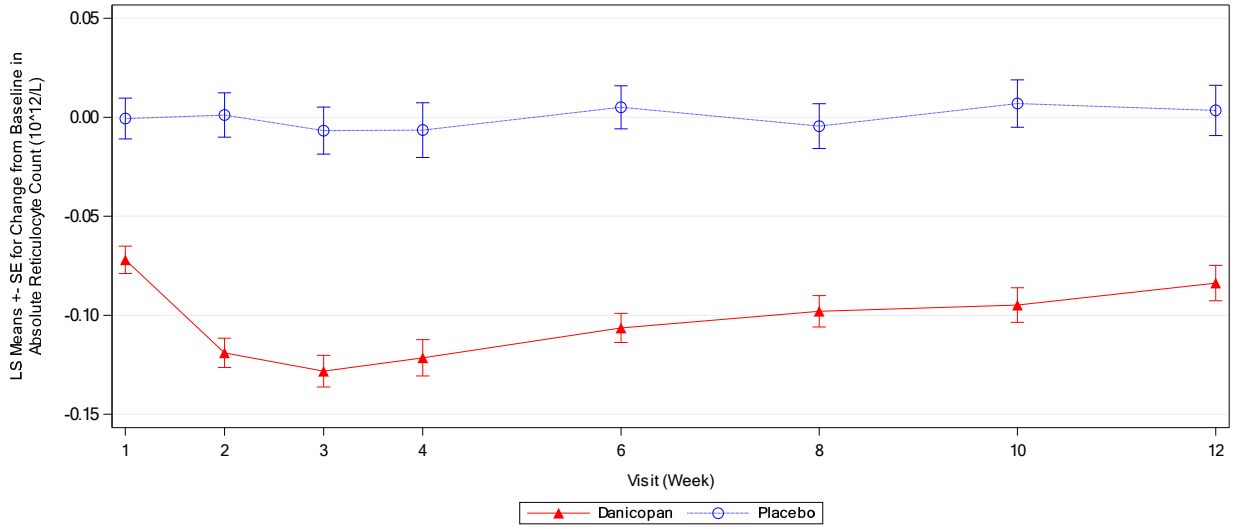
[a] 投与群、来院時期、投与群と来院時期の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン値、ランダム化の層別因子である輸血歴及びスクリーニング時点の Hb 濃度を連続変数の共変量とした MMRM 法.
略語：CI = 信頼区間；Hb = ヘモグロビン；MMRM = mixed model for repeated measures；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.2.4.1.

Table 24: 投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量（10^{12}/L）	ダニコパン群（N = 5）	プラセボ群（N = 2）
平均値（SD）	-0.01800 (0.017792)	0.04145 (0.044618)
中央値	-0.02450	0.04145
最小値、最大値	-0.0380, 0.0085	0.0099, 0.0730

略語：SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.7.1.18.

Figure 4: 投与 12 週時点までの網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］



投与週	W1	W2	W3	W4	W6	W8	W10	W12
群間差（10^{12}/L）	-0.0714	-0.1201	-0.1215	-0.1150	-0.1115	-0.0935	-0.1018	-0.0872
LS 平均値（SE）	(0.01208)	(0.01312)	(0.01406)	(0.01634)	(0.01285)	(0.01355)	(0.01458)	(0.01525)

略語：LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；W = Week.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.2.2.1, Table 14.2.2.4.1.

2.1.6.1.3 その他の副次評価項目

2.1.6.1.3.1 投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set での「投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量」を Table 25 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set での「投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数の、投与開始前 12 週間からの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群で−1.48（0.271）、プラセボ群で−0.18（0.383）であり、群間差（SE）は−1.31（0.469）であった（p = 0.0072）。

Interim Efficacy Analysis Set での「投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群で−0.92（0.174）、プラセボ群で−0.21（0.246）であり、群間差（SE）は−0.72（0.301）であった（p = 0.0207）。

Table 25: 投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 21）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）
赤血球成分輸血の単位数			
最小二乗平均値（SE）	-1.48 (0.271)	-0.18 (0.383)	-1.31 (0.469)
最小二乗平均値の 95% CI	(-2.02, -0.94)	(-0.94, 0.59)	(-2.24, -0.37)
p 値			0.0072
赤血球成分輸血の輸血回数			
最小二乗平均値（SE）	-0.92 (0.174)	-0.21 (0.246)	-0.72 (0.301)
最小二乗平均値の 95% CI	(-1.27, -0.57)	(-0.70, 0.29)	(-1.32, -0.11)
p 値			0.0207

略語：CI = 信頼区間；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.3.1.1.

2.1.6.1.3.2 投与 12 週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量」の結果を Table 26 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の総ビリルビン値のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群で−9.77（1.692）μmol/L、プラセボ群で−2.15（2.377）μmol/L であり、群間差（SE）は−7.62（2.869）μmol/L であった（p = 0.0101）。また、「投与 12 週時点の直接ビリルビン値のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群で−2.88（0.357）μmol/L、プラセボ群で 0.30（0.503）μmol/L であり、群間差（SE）は−3.18（0.603）μmol/L であった（p < 0.0001）。

Table 26: 投与 12 週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

	総ビリルビン値				直接ビリルビン値			
投与 12 週時点の変化量（μmol/L）	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 21）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）	p 値	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 21）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）	p 値
LS 平均値(SE)	-9.77 (1.692)	-2.15 (2.377)	-7.62 (2.869)	0.0101	-2.88 (0.357)	0.30 (0.503)	-3.18 (0.603)	< 0.0001
LS 平均値の 95% CI	-13.15, -6.39	-6.90, 2.60	-13.36, -1.88		-3.60, -2.17	-0.71, 1.30	-4.39, -1.97	

略語：CI = 信頼区間；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.3.2.1.

2.1.6.1.3.3 投与 12 週時点の PNH 赤血球クローンサイズ及び PNH 赤血球の C3 フラグメント沈着のベースラインからの変化量

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の PNH 赤血球クローンサイズのベースラインからの変化量」の結果を Table 27 に、「投与 12 週時点の PNH 赤血球の補体 C3（C3）フラグメント沈着のベースラインからの変化量」の結果を Table 28 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の PNH 赤血球（II 型＋III 型）クローンサイズのベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群で 24.60（4.180）%、プラセボ群で−3.04（5.864）%であり、群間差（SE）は 27.63（6.913）%であった（p = 0.0010）。「PNH 赤血球（III 型）クローンサイズのベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニ

コパン群で 26.07（2.962）%、プラセボ群で−1.36（4.950）%であり、群間差（SE）は 27.43（5.685）%であった（p < 0.0001）。

Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の PNH 赤血球の C3 フラグメント沈着のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）はダニコパン群で−15.06（2.824）%、プラセボ群で 0.89（4.394）%であり、群間差（SE）は−15.95（5.126）%であった（p = 0.0041）。

Table 27: 投与 12 週時点の PNH 赤血球クローンサイズのベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の PNH 赤血球クローンサイズのベースラインからの変化量（%）	ダニコパン群	プラセボ群	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）	p 値
PNH 赤血球（II 型+III 型）クローンサイズ				
投与 12 週時点	N = 14	N = 8	−	
最小二乗平均値（SE）	24.60 (4.180)	-3.04 (5.864)	27.63 (6.913)	0.0010
最小二乗平均値の 95% CI	15.78, 33.42	-15.32, 9.25	13.03, 42.24	
PNH 赤血球（III 型）クローンサイズ				
投与 12 週時点	N = 23	N = 9	−	
最小二乗平均値（SE）	26.07 (2.962)	-1.36 (4.950)	27.43 (5.685)	< 0.0001
最小二乗平均値の 95% CI	20.00, 32.15	-11.46, 8.75	15.79, 39.07	

略語：CI = 信頼区間；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.3.4.1.

Table 28: 投与 12 週時点の PNH 赤血球の C3 フラグメント沈着のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の PNH 赤血球の C3 フラグメント沈着のベースラインからの変化量（%）	ダニコパン群	プラセボ群	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）	p 値
C3 フラグメント沈着 PNH 赤血球（III 型）				
投与 12 週時点	N = 23	N = 10	−	
最小二乗平均値（SE）	-15.06 (2.824)	0.89 (4.394)	-15.95 (5.126)	0.0041
最小二乗平均値の 95% CI	-20.83, -9.28	-8.07, 9.86	-26.43, -5.47	

略語：C3 = 補体 C3；CI = 信頼区間；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.3.4.1.

2.1.6.1.3.4 投与 12 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量」の結果を Table 29 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群で−23.49（8.287）U/L、プラセボ群で−2.92（11.914）U/L であった（p = 0.1569）。

Table 29: 投与 12 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量（U/L）	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 20）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）	p 値
最小二乗平均値（SE）	-23.49 (8.287)	-2.92 (11.914)	-20.57 (14.332)	0.1569
最小二乗平均値の 95% CI	-40.08, -6.90	-26.78, 20.93	-49.28, 8.15	

略語：CI = 信頼区間；LDH = 乳酸脱水素酵素；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.3.3.1.

2.1.6.1.3.5 投与 12 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合」の結果を Table 30 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合」は、ダニコパン群で 28.6%、プラセボ群で 0%であり、群間差は 18.4%（p = 0.0080）であった。

Table 30: 投与 12 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 21）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）
患者数（n）	12	0	−
割合（%）	28.6	0	18.4
95% CI	15.72, 44.58	0.00, 16.11	-0.84, 37.71
p 値 [a]			0.0080

[a] 層別化した CMH 検定に基づく。
略語：CI = 信頼区間；CMH = Cochran-Mantel-Haenszel；Hb = ヘモグロビン.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.3.5.1.

2.1.6.1.4 サブグループ解析

ALXN2040-PNH-301 試験では、主要評価項目である「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」に対し、Interim Efficacy Analysis Set でのサブグループ解析を実施した。

輸血歴（スクリーニング前 6 ヵ月間の輸血回数が 3 回以上／2 回以下）、スクリーニング時点の Hb 濃度（8.5 g/dL 以上／8.5 g/dL 未満）、日本人（日本人／日本人以外）、性別、人種（アメリカ又はアラスカ先住民／アジア人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／白人）、地域（欧州／日本／ラテンアメリカ／北米／日本以外のアジア太平洋）、年齢分布（65 歳未満／65 歳以上）、基礎治療としての C5 阻害薬（ラブリズマブ又はエクリズマブ）のいずれのサブグループでも、プラセボ群と比べてダニコパン群で「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」に対する良好な効果が認められた（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.7.1.1～Table 14.2.7.1.8）。

2.1.6.2 投与 24 週時点まで（二重盲検期及びダニコパン継続投与期）

2.1.6.2.1 投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量

Interim Efficacy Analysis Set での「投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、投与 12 週時点までダニコパンが投与され、投与 12 週時点以降もダニコパンが継続投与された患者（ダニコパン／ダニコパン群）41 名のうち評価データを有していた 37 名で 3.167（0.3018）g/dL、投与 12 週時点までプラセボが投与され、投与 12 週時点以降はダニコパンに切り替えた患者（プラセボ／ダニコパン群）（20 名）で 2.258（0.3396）g/dL であった（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.4.1.1）。

ダニコパン／ダニコパン群では、投与 12 週時点の Hb 濃度の改善効果は投与 24 週時点まで維持され、プラセボ／ダニコパン群でも、ダニコパンに切り替えた投与 12 週時点以降は Hb 濃度の改善が認められた。

2.1.6.2.2 ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、後半 12 週間に Hb 濃度の安定化がみられた患者の割合（その他の副次評価項目）

「Hb 濃度の安定化」は「投与 24 週時点の Hb 濃度が投与 12 週時点から 1 g/dL を超えて低下し

なかった」と定義した。

Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群で「ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、後半 12 週間に Hb 濃度の安定化がみられた患者の割合」は 56.1%（23/41 名）であった（Table 31）。

Table 31: ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、後半 12 週間に Hb 濃度の安定化がみられた患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、後半 12 週間に Hb 濃度の安定化がみられた患者	ダニコパン／ダニコパン群 [a] （N = 41）
患者数（n）	23
割合（%）	56.1
95% CI	39.75, 71.53

[a] 投与 12 週時点までダニコパンが投与され、投与 12 週時点以降もダニコパンが継続投与された患者。
略語：CI = 信頼区間；Hb = ヘモグロビン.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.4.11.1.

2.1.6.2.3 ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、投与 24 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合（その他の副次評価項目）

Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群で「投与 24 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」は 46.3%（19/41 名）であった（Table 32）。

Interim Efficacy Analysis Set のプラセボ／ダニコパン群で「投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」は 0%（0/21 名）であったが（Table 17）、ダニコパンが投与開始された以降の「投与 24 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」は 35.0%（7/20 名）であった（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.6.1.1）。

Table 32: ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、投与 24 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 24 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者	ダニコパン／ダニコパン群 [a] （N = 41）
患者数（n）	19
割合（%）	46.3
95% CI	30.66, 62.58

[a] 投与 12 週時点までダニコパンが投与され、投与 12 週時点以降もダニコパンが継続投与された患者。
略語：CI = 信頼区間；Hb = ヘモグロビン.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.4.9.1.

2.1.6.2.4 ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、投与 24 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合（その他の副次評価項目）

Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群で「ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、投与 24 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合」は 19.5%（8/41 名）であった（Table 33）。

Table 33: **ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、投与 24 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］**

投与 24 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者	ダニコパン／ダニコパン群 [a] （N = 41）
患者数（n）	8
割合（%）	19.5
95% CI	8.82, 34.87

[a] 投与 12 週時点までダニコパンが投与され、投与 12 週時点以降もダニコパンが継続投与された患者。
略語：CI = 信頼区間；Hb = ヘモグロビン.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.4.10.1.

2.1.6.2.5 ダニコパンを 24 週間投与した患者での、投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の変化量（その他の副次評価項目）

Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群（41 名）で、ダニコパンの「投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数の、投与開始前 24 週間からの変化量」の平均値（SD）は−2.8（5.45）、「投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の輸血回数の、投与開始前 24 週間からの変化量」の平均値（SD）は−1.5（2.68）であった（Table 34）。

Interim Efficacy Analysis Set のプラセボ／ダニコパン群（12 週間のダニコパン継続投与期を完了した 20 名）で、ダニコパンの「投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数の、投与開始前 12 週間からの変化量」の平均値（SD）は−2.1（2.10）、「投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量」の平均値（SD）は−1.3（1.21）であった（Table 35）。

Table 34: **投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 24 週間からの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、ダニコパン／ダニコパン群 [a]）［ALXN2040-PNH-301 試験］**

投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 24 週間からの変化量	投与開始前 24 週間	投与開始 から 24 週間	投与開始から 24 週間の 投与開始前 24 週間からの変化量
赤血球成分輸血の単位数			
n	41	41	41
平均値（SD）	4.2 (4.70)	1.4 (3.35)	-2.8 (5.45)
平均値の 95% CI	2.74, 5.70	0.33, 2.45	-4.55, -1.11
赤血球成分輸血の輸血回数			
n	41	41	41
平均値（SD）	2.5 (2.15)	1.0 (2.54)	-1.5 (2.68)
平均値の 95% CI	1.79, 3.14	0.15, 1.75	-2.36, -0.67

注：「投与開始前 24 週間」は「ダニコパンの投与開始前 24 週間」、「投与開始から 24 週間」は「ダニコパンの投与開始から 24 週間」である。
[a] 投与 12 週時点までダニコパンが投与され、投与 12 週時点以降もダニコパンが継続投与された患者。
略語：CI = 信頼区間；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.4.12.1.

Table 35: 投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、プラセボ／ダニコパン群[a]）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量	二重盲検期（投与開始前 12 週間）	ダニコパン継続投与期（投与開始から 12 週間）	投与開始から 12 週間の投与開始前 12 週間からの変化量
赤血球成分輸血の単位数			
n	20	20	20
平均値（SD）	2.2 (2.33)	0.1 (0.45)	-2.1 (2.10)
平均値の 95% CI	(1.11, 3.29)	-0.11, 0.31	(-3.08, -1.12)
赤血球成分輸血の輸血回数			
n	20	20	20
平均値（SD）	1.3 (1.34)	0.1 (0.22)	-1.3 (1.21)
平均値の 95% CI	(0.67, 1.93)	-0.05, 0.15	(-1.82, -0.68)

注：「投与開始前 12 週間」は「ダニコパンの投与開始前 12 週間」、「投与開始から 12 週間」は「ダニコパンの投与開始から 12 週間」である。
[a] 投与 12 週時点までプラセボが投与され、投与 12 週時点以降はダニコパンに切り替えた患者。
略語：CI = 信頼区間；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.4.13.1.

2.1.6.2.6 ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、投与開始から 24 週間、輸血回避できた患者の割合（その他の副次評価項目）

Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群で輸血回避できた患者の割合はダニコパンの投与開始から 24 週間維持されており、輸血回避できた患者の割合は二重盲検期（12 週間）で 83.3%、ダニコパン継続投与期（12 週間）で 78.0%、二重盲検期及びダニコパン継続投与期（24 週間）で 73.2%であった（Table 19、Table 36、Table 37）。

Interim Efficacy Analysis Set のプラセボ／ダニコパン群で輸血回避できた患者の割合は、二重盲検期（38.1%）と比べてダニコパン継続投与期（90.0%）で増加した（Table 19、Table 36）。

Table 36: ダニコパン継続投与期の投与 12 週間、輸血回避できた患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

ダニコパン継続投与期の 12 週間、輸血回避できた患者	ダニコパン／ダニコパン群[a]（N = 41）	プラセボ／ダニコパン群[b]（N = 20）
患者数（n）	32	18
割合（%）	78.0	90.0
95% CI	62.39, 89.44	68.30, 98.77

[a] 投与 12 週時点までダニコパンが投与され、投与 12 週時点以降もダニコパンが継続投与された患者。
[b] 投与 12 週時点までプラセボが投与され、投与 12 週時点以降はダニコパンに切り替えた患者。
略語：CI = 信頼区間.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.4.7.1.

Table 37: ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、投与開始から 24 週間、輸血回避できた患者の割合（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与開始から 24 週間、輸血回避できた患者	ダニコパン／ダニコパン群[a]（N = 41）
患者数（n）	30
割合（%）	73.2
95% CI	57.06, 85.78

[a] 投与 12 週時点までダニコパンが投与され、投与 12 週時点以降もダニコパンが継続投与された患者。
略語：CI = 信頼区間.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.4.8.1.

2.1.6.2.7 投与 24 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（その他の副次評価項目）

Interim Efficacy Analysis Set での「投与 24 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン／ダニコパン群（39 名）で 6.12（1.335）、プラセボ／ダニコパン群（20 名）で 6.44（2.469）であった（Table 38）。

Table 38: 投与 24 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 24 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量	ダニコパン／ダニコパン群 [a] (N = 39)	プラセボ／ダニコパン群 [b] (N = 20)
最小二乗平均値（SE）	6.12 (1.335)	6.44 (2.469)
最小二乗平均値の 95% CI	3.41, 8.82	1.23, 11.64

[a] 投与 12 週時点までダニコパンが投与され、投与 12 週時点以降もダニコパンが継続投与された患者。
[b] 投与 12 週時点までプラセボが投与され、投与 12 週時点以降はダニコパンに切り替えた患者。
略語：CI = 信頼区間；FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.4.2.1.

2.1.6.2.8 投与 24 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量

ダニコパン／ダニコパン群では、投与 12 週時点で認められた網状赤血球絶対数の低下は投与 24 週時点まで維持された。プラセボ／ダニコパン群では、ダニコパンに切り替えた投与 12 週時点以降は、網状赤血球絶対数の低下が認められた（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.2.2.2、Figure 14.2.2.2.2.1、Figure 14.2.2.2.3）。

2.1.6.3 延長投与期（データカットオフ時点まで）

延長投与期のデータは 5.1 項に示す。

2.2 ACH471-101 試験（エクリズマブへのダニコパン追加投与）

2.2.1 患者の内訳

ACH471-101 試験の解析対象集団を Table 39 に、患者の内訳を Table 40 に示す。

ダニコパンが投与された 12 名のうち、ダニコパンが 4 週間以上投与された 11 名を modified intent to treat（mITT）集団とし、当該集団を有効性解析対象集団とした。

ダニコパンが投与された患者 12 名のうち 11 名（91.7%）が 24 週間のダニコパン投与期を完了し、延長投与期に移行した。残りの 1 名は Day 2 に重篤な有害事象（「肺水腫」：ダニコパンと関連なし）が発現し、用量を漸減せずに投与を中止した。

Table 39: 解析対象集団［ACH471-101 試験］

解析対象集団	患者数
ダニコパン投与集団 [a]	12
modified intent to treat（mITT）集団 [b]	11

[a] ダニコパンが投与されたすべての患者
[b] ダニコパンが 4 週間以上投与された患者

Table 40: 患者の内訳（ダニコパン投与集団）［ACH471-101 試験］

	全体 （N = 12） n（%）
24 週間のダニコパン投与期	
完了	11 (91.7)
中止	1 (8.3)
有害事象	1 (8.3)
6 日間の用量漸減	
完了	0
完了せず	12 (100)
延長投与期への移行	
移行	11 (91.7)
移行せず	1 (8.3)
延長投与期の状況	
継続中	11 (91.7)
完了	0

Source: ACH471-101 Interim CSR Table 14.1.1.

2.2.2 患者背景

ACH471-101 試験のダニコパン投与集団での人口統計学的特性を Table 41 に、ベースライン時点の疾患特性を Table 42 に示す。ダニコパン投与集団（12 名）の平均年齢（SD）は 45.59（16.385）歳であり、PNH 罹病期間の平均値（SD）は 109.76（66.018）ヵ月であった。

疾患特性として、ダニコパン投与集団でのベースライン時点の Hb 濃度の平均値（SD）は 8.06（1.423）g/dL、網状赤血球絶対数の平均値（SD）は 230.74（084.377）× 10^9/L であった。

Table 41: 人口統計学的特性（ダニコパン投与集団）［ACH471-101 試験］

	全体 （N = 12）
年齢（歳）	
n	12
平均値（SD）	45.59 (16.385)
中央値	48.00
最小値、最大値	19.8, 72.0
年齢分布、n（%）	
18～64 歳	10 (83.3)
65～74 歳	2 (16.7)
性別、n（%）	
男性	2 (16.7)
女性	10 (83.3)
人種、n（%）	
白人	7 (58.3)
黒人／アフリカ系アメリカ人	3 (25.0)
アジア人	1 (8.3)
その他	1 (8.3)
民族、n（%）	
ヒスパニック／ラテン系以外	12 (100)
BMI（kg/m^2）	
n	12
平均値（SD）	25.34 (2.333)
中央値	25.13
最小値、最大値	21.8, 29.7
登録国、n（%）	
イタリア	2 (16.7)
英国	4 (33.3)
米国	6 (50.0)
PNH 罹病期間（月）	

	全体 （N = 12）
n	12
平均値（SD）	109.76 (66.018)
中央値	107.70
最小値、最大値	8.6, 209.6

略語：BMI = 体格指数；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-101 Interim CSR Table 14.1.3.1.

Table 42: ベースライン時の疾患特性（ダニコパン投与集団）［ACH471-101 試験］

	全体 （N = 12）
ヘモグロビン（g/L）	
n	12
平均値（SD）	80.6 (14.23)
中央値	77.5
最小値、最大値	50, 104
LDH（U/L）	
n	12
平均値（SD）	266.3 (103.81)
中央値	229.0
最小値、最大値	146, 507
網状赤血球絶対数（10^{12}/L）	
n	12
平均値（SD）	0.23074 (0.084377)
中央値	0.21900
最小値、最大値	0.1200, 0.4050
C3（μmol/L）	
n	12
平均値（SD）	5.171 (0.7969)
中央値	5.300
最小値、最大値	3.55, 6.22
PNH クローンサイズ（II 型+III 型）（%）	
n	6
平均値（SD）	54.95 (29.846)
中央値	61.04
最小値、最大値	19.1, 95.2

略語：C3 = 補体 C3；LDH = 乳酸脱水素酵素；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-101 Interim CSR Table 14.1.4.1.

2.2.3 輸血歴

ACH471-101 試験のダニコパン投与集団（12 名）での赤血球成分輸血の輸血歴を Table 43 に示す。

スクリーニング前の 52 週間以内に赤血球成分輸血を受けた患者は 12 名中 11 名であり、輸血単位数の平均値は 8.3、輸血回数の平均値は 4.8 であった。残りの 1 名は宗教上の理由から輸血を受けなかったが、治験責任医師、治験依頼者、FDA の判断に基づき試験に組み入れられた（ACH471-101 Interim CSR Listing 16.2.2.1）。また、スクリーニング時点からダニコパンの初回投与までに赤血球成分輸血を受けた患者は 5 名であった。

Table 43: 赤血球成分輸血の輸血歴（ダニコパン投与集団）[ACH471-101 試験]

	全体 (N = 12)
スクリーニング前の 52 週間以内に赤血球成分輸血を受けた患者	
輸血回数	
n	12
平均値（SD）	4.8 (4.31)
中央値	3.5
最小値、最大値	0, 12
輸血単位数	
n	12
平均値（SD）	8.3 (8.91)
中央値	4.5
最小値、最大値	0, 26
スクリーニング時点からダニコパンの初回投与までに赤血球成分輸血を受けた患者、n（%）	5 (41.7)

略語：SD = 標準偏差.
Source: ACH471-101 Interim CSR Table 14.1.3.1.

2.2.4 前治療及び併用治療

ACH471-101 試験のダニコパン投与集団（12 名）での前治療及び併用治療は ACH471-101 Interim CSR Table 14.1.6.1 に示した。

2.2.5 有効性の結果

2.2.5.1 主要評価期間（投与 24 週時点まで）

2.2.5.1.1 主要評価項目：投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量

ACH471-101 試験の mITT 集団での「投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の結果を Table 44 に示す。

mITT 集団での Hb 濃度の増加はダニコパンの投与 1 週時点で認められ、「投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の平均値（SD）は、2.39（1.333）g/dL であった（ACH471-101 Interim CSR Table 14.2.2）。

Table 44: 投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（mITT 集団）[ACH471-101 試験]

投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（g/L）	全体 (N = 11)
平均値（SD）	23.9 (13.33)
中央値	31.0
最小値、最大値	-2, 38

略語：Hb = ヘモグロビン；mITT = modified intent to treat；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-101 Interim CSR Table 14.2.2.

2.2.5.1.2 副次評価項目

2.2.5.1.2.1 投与 24 週時点の赤血球成分輸血

ACH471-101 試験の mITT 集団での投与 24 週時点の赤血球成分輸血の概要を Table 45 に示す。

mITT 集団（11 名）での「投与開始から 24 週間、赤血球成分輸血を回避できた患者の割合」は 90.9%（10 名）であった。宗教上の理由で過去の輸血歴のない 1 名を除外した感度分析でも同様の結果が得られた（ACH471-101 Interim CSR Table 14.2.3.3）。

また、mITT 集団での「投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数」の投与開始前 24 週

間からの減少量の平均値（SD）は、4.4（4.13）であり、「投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の輸血回数」の投与開始前 24 週間からの減少量の平均値（SD）は 2.7（2.45）であった。

Table 45: 投与 24 週時点の赤血球成分輸血の概要（mITT 集団）［ACH471-101 試験］

	全体 （N = 11）
投与開始前の 24 週間、赤血球成分輸血を回避できた患者、n（%）	1 (9.1)
投与開始から 24 週間、赤血球成分輸血を回避できた患者、n（%）	10 (90.9)
赤血球成分輸血の単位数	
投与開始から 24 週間の単位数	
n	11
平均値（SD）	0.2 (0.60)
中央値	0.0
最小値、最大値	0, 2
投与開始から 24 週間の単位数の、投与開始前 24 週間からの減少量	
n	11
平均値（SD）	4.4 (4.13)
中央値	3.0
最小値、最大値	0, 11
赤血球成分輸血の輸血回数	
投与開始から 24 週間の輸血回数	
n	11
平均値（SD）	0.1 (0.30)
中央値	0.0
最小値、最大値	0, 1
投与開始から 24 週間の輸血回数の、投与開始前 24 週間からの減少量	
n	11
平均値（SD）	2.7 (2.45)
中央値	2.0
最小値、最大値	0, 8

略語：mITT = modified intent to treat；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-101 Interim CSR Table 14.2.3.1.

2.2.5.1.2.2 投与 24 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量

ACH471-101 試験の mITT 集団での「投与 24 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量」の結果を Table 46 に示す。

mITT 集団での「投与 24 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量」の平均値（SD）は−5.0（48.60）U/L であった。

Table 46: 投与 24 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量（mITT 集団）［ACH471-101 試験］

投与 24 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量（U/L）	全体 （N = 11）
平均値（SD）	-5.0 (48.60)
中央値	-15.0
最小値、最大値	-110, 83

略語：LDH = 乳酸脱水素酵素；mITT = modified intent to treat；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-101 Interim CSR Table 14.2.4.1.

2.2.5.2 延長投与期（データカットオフ時点まで）

延長投与期のデータは 5.2 項に示す。

2.3 ACH471-100 試験（ダニコパン単独療法）

2.3.1 患者の内訳

ACH471-100 試験の患者の内訳を Table 47 に示す。

ACH471-100 試験ではダニコパンが投与された 10 名をダニコパン投与集団とし、当該集団を有効性解析対象集団とした。

ダニコパンが投与された患者 10 名全員が 28 日間（Part 1）のダニコパン投与期間を完了し、Part 2 に移行した。この 10 名のうち 8 名（80%）が 84 日間（Part 1 及び Part 2）のダニコパン投与期間を完了し、2 名が中止した。この 2 名での中止理由は有害事象、同意撤回が各 1 名であった。

Table 47: 患者の内訳（ダニコパン投与集団）[ACH471-100 試験]

	全体 (N = 10) n（%）
28 日間（Part 1）のダニコパン投与	
完了	10 (100)
中止	0
84 日間（Part 1 及び Part 2）のダニコパン投与	
完了	8 (80.0)
中止	2 (20.0)
有害事象	1 (10.0)
同意撤回	1 (10.0)
試験完了	
完了	8 (80.0)
完了せず	2 (20.0)
ACH471-103 試験への移行	
移行	8 (80.0)
移行せず	2 (20.0)

Source: ACH471-100 CSR Amendment 1.0 Table 14.1.0b.

2.3.2 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

ACH471-100 試験のダニコパン投与集団での人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を Table 48 に示す。ダニコパン投与集団（10 名）の平均年齢（SD）は 35.94（13.575）歳であり、PNH 罹病期間の平均値（SD）は 90.5（52.70）ヵ月であった。

また、ダニコパン投与集団のうち 4 名（40%）は、ダニコパン投与開始前 3 年間に赤血球成分輸血を受けており、輸血単位数の平均値（SD）は 14.8（13.65）であった。

Table 48: 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（ダニコパン投与集団）[ACH471-100 試験]

	全体 (N = 10)
年齢（歳）	
n	10
平均値（SD）	35.94 (13.575)
中央値（最小値、最大値）	32.50 (16.9, 62.5)
年齢分布、n（%）	
12～17 歳	1 (10.0)
18～64 歳	9 (90.0)
性別、n（%）	
男性	5 (50.0)

	全体 （N = 10）
女性	5 (50.0)
人種、n（%）	
白人	7 (70.0)
その他	3 (30.0)
民族、n（%）	
ヒスパニック／ラテン系以外	10 (100)
BMI（kg/m^2）	
n	10
平均値（SD）	25.101 (4.4020)
中央値（最小値、最大値）	25.260 (18.06, 34.09)
登録国、n（%）	
ニュージーランド	6 (60.0)
イタリア	2 (20.0)
英国	1 (10.0)
韓国	1 (10.0)
PNH 罹病期間（月）	
n	10
平均値（SD）	90.5 (52.70)
中央値（最小値、最大値）	93.0 (21, 195)
治験薬の投与開始前 3 年間の輸血歴	
赤血球成分輸血を受けた患者、n（%）	4 (40.0)
治験薬の投与開始前 3 年間の赤血球成分輸血の単位数	
n	4
平均値（SD）	14.8 (13.65)
中央値（最小値、最大値）	14.5 (2, 28)

略語：BMI = 体格指数；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-100 CSR Amendment 1.0 Table 14.1.1, Listing 16.2.4.1.1.

2.3.3 有効性の結果

2.3.3.1 主要評価項目：投与 28 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量

ACH471-100 試験のダニコパン投与集団での「投与 28 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量」の結果を Table 49 に示す。

ダニコパン投与集団での「投与 28 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量」の平均値（SD）は−971.7（549.76）IU/L であった。

Table 49: 投与 28 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量（ダニコパン投与集団）［ACH471-100 試験］

LDH 値のベースラインからの変化量（IU/L）	ダニコパン投与集団 （N = 10）
投与 28 日時点	
n	10
平均値（SD）	-971.7 (549.76)
中央値	-878.5
最小値、最大値	-1756, -184

略語：LDH = 乳酸脱水素酵素；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-100 CSR Amendment 1.0 Table 14.2.2.

2.3.3.2 副次評価項目

2.3.3.2.1 投与 28 日時点及び投与 84 日時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量

ACH471-100 試験のダニコパン投与集団での「Hb 濃度のベースラインからの変化量」の結果を Table 50 に示す。

ダニコパン投与集団での「投与 28 日時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の平均値（SD）は 1.18（0.877）g/dL であった。また、「投与 84 日時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量の平均値」（SD）は 1.80（1.166）g/dL であった。ダニコパンの投与後、すべての評価時点で Hb 濃度の平均値は増加したが、臨床的に重要な増加ではないと判断された（ACH471-100 CSR Amendment 1.0 Table 14.2.3）。

Table 50: Hb 濃度のベースラインからの変化量（ダニコパン投与集団）［ACH471-100 試験］

Hb 濃度のベースラインからの変化量（g/dL）	ダニコパン投与集団 （N = 10）
投与 28 日時点	
n	10
平均値（SD）	1.18 (0.877)
中央値	1.45
最小値、最大値	-0.2, 2.4
投与 84 日時点	
n	8
平均値（SD）	1.80 (1.166)
中央値	1.80
最小値、最大値	0.5, 4.2

略語：Hb = ヘモグロビン；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-100 CSR Amendment 1.0 Table 14.2.3.

2.3.3.2.2 投与 84 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量

ACH471-100 試験のダニコパン投与集団での「投与 84 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量」の結果を Table 51 に示す。

ダニコパン投与集団での「投与 84 日時点の LDH 値のベースラインからの変化量」の平均値（SD）は−865.9（447.86）IU/L であった。LDH 値の平均値は、ダニコパン投与後のすべての評価時点でベースラインから低下したが、多くの評価時点で ULN の 1.5 倍を上回っていた（ACH471-100 CSR Amendment 1.0 Table 14.2.2）。

Table 51: 投与 84 日時点での LDH 値のベースラインからの変化量（ダニコパン投与集団）［ACH471-100 試験］

LDH 値のベースラインからの変化量（IU/L）	ダニコパン投与集団 （N = 10）
投与 84 日時点	
n	8
平均値（SD）	-865.9 (447.86)
中央値	-901.0
最小値、最大値	-1357, -181

略語：LDH = 乳酸脱水素酵素；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-100 CSR Amendment 1.0 Table 14.2.2.

2.3.3.2.3 PNH 赤血球 III 型クローンサイズ

ACH471-100 試験のダニコパン投与集団での「PNH 赤血球 III 型クローンサイズのベースラインからの変化量」の結果を Table 52 に示す。

ダニコパン投与集団での「投与 28 日時点での PNH 赤血球 III 型クローンサイズのベースラインからの変化量」の平均値（SD）は 10.7852（19.89942）%であり、「投与 84 日時点での PNH 赤血球 III 型クローンサイズのベースラインからの変化量」の平均値（SD）は 22.2223（11.66685）%であった。

Table 52: PNH 赤血球 III 型クローンサイズのベースラインからの変化量（ダニコパン投与集団）［ACH471-100 試験］

PNH 赤血球 III 型クローンサイズ（%）	ダニコパン投与集団 （N = 10）
投与 28 日時点	
n	9
平均値（SD）	10.7852 (19.89942)
中央値	15.0000
最小値、最大値	-38.000, 30.000
投与 84 日時点	
n	8
平均値（SD）	22.2223 (11.66685)
中央値	23.0000
最小値、最大値	0.000, 38.121

略語：PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-100 CSR Amendment 1.0 Table 14.2.6.

2.4 ACH471-103 試験（ダニコパン単独療法）

2.4.1 患者の内訳

ACH471-103 試験は、ACH471-100 試験でダニコパン単独療法の臨床上の有益性が認められた PNH 患者が移行できるオープンラベル継続投与試験である。

ACH471-103 試験の患者の内訳を Table 53 に示す。

ACH471-103 試験には、移行前の ACH471-100 試験を完了した 8 名が組み入れられ、ダニコパンが継続投与された。この 8 名のうち 6 名が試験を完了し、その後はダニコパン投与を中断せずに Alexion Pharmaceuticals 社が治験依頼者である別の試験へ移行した。残りの 2 名は中止し、その中止理由は同意撤回、その他（追跡調査未実施）が各 1 名であった。

ACH471-103 試験では、ダニコパンが投与された 8 名を Full Analysis Set（FAS）とし、当該集団を有効性解析対象集団とした。

Table 53: 患者の内訳（FAS）［ACH471-103 試験］

	全体 （N = 8） n（%）
ダニコパン投与期間	
完了	7 (87.5)
中止	1 (12.5)
同意撤回	1 (12.5)
6 日間の用量漸減	
完了	2 (25.0)
完了せず	6 (75.0)

	全体 （N = 8） n（%）
試験完了	6 (75.0)
中止	2 (25.0)
同意撤回	1 (12.5)
その他	1 (12.5)

略語：FAS = Full Analysis Set.
Source: ACH471-103 CSR Table 14.1.1.

2.4.2 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

ACH471-103 試験の FAS での人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を Table 54 に示す。FAS（8 名）の平均年齢（SD）は 37.51（14.752）歳であり、PNH 罹病期間の平均値（SD）は 64.23（39.883）ヵ月であった。

FAS（8 名）のうち 3 名（37.5%）は、ダニコパン投与開始前 3 年間に赤血球成分輸血を受けており、赤血球成分輸血の単位数の平均値（SD）は 7.00（11.856）、輸血回数の平均値（SD）は 4.38（6.675）であった。

Table 54: 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（FAS）［ACH471-103 試験］

	全体 （N = 8）
年齢（歳）	
n	8
平均値（SD）	37.51 (14.752)
中央値（最小値、最大値）	33.80 (16.9, 62.5)
年齢分布、n（%）	
< 18 歳	1 (12.5)
18～64 歳	7 (87.5)
性別、n（%）	
男性	4 (50.0)
女性	4 (50.0)
人種、n（%）	
白人	6 (75.0)
アジア人	1 (12.5)
その他	1 (12.5)
民族、n（%）	
ヒスパニック／ラテン系以外	8 (100)
BMI（kg/m^2）	
n	8
平均値（SD）	24.06 (3.475)
中央値（最小値、最大値）	25.26 (18.1, 28.5)
登録国、n（%）	
イタリア	2 (25.0)
ニュージーランド	5 (62.5)
韓国	1 (12.5)
PNH 罹病期間（月）	
n	8
平均値（SD）	64.23 (39.883)
中央値（最小値、最大値）	70.70 (2.3, 119.0)
治験薬の投与開始前 3 年間の輸血歴	
輸血回数	
n	8
平均値（SD）	4.38 (6.675)
中央値（最小値、最大値）	1.00 (0.0, 16.0)
輸血単位数	
n	8

	全体 (N = 8)
平均値（SD）	7.00 (11.856)
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 28.0)
輸血の種類	
赤血球成分輸血	3 (37.5)

略語：BMI = 体格指数；FAS = Full Analysis Set；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症；SD = 標準偏差.
Source: ACH471-103 CSR Table 14.1.3.

2.4.3 有効性の結果

ACH471-103 試験では、移行前の ACH471-100 試験のベースラインのデータをベースライン値とした。ACH471-103 試験での投与開始日は ACH471-100 試験の Day 84 とした。

2.4.3.1 主要評価項目

2.4.3.1.1 LDH 値のベースラインからの変化量

ACH471-100 試験で低下した LDH 値は、2 年を超えるダニコパン投与期間全体で安定した値で維持されたが（ACH471-103 CSR Table 14.2.2）、多くの評価時点で ULN を超えていた（ACH471-103 CSR Figure 14.2.1.6）。

2.4.3.1.2 輸血なしでの Hb 濃度のベースラインからの変化量

Hb 濃度の平均値は、すべての評価時点でベースライン時点から増加し、多くは基準範囲内であった（ACH471-103 CSR Figure 14.2.2.6、Listing 16.2.6）。ACH471-100 試験で認められた Hb 濃度の増加は 2 年を超えるダニコパン投与期間全体で維持された（ACH471-103 CSR Table 14.2.3）。

2.4.3.1.3 網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量

網状赤血球絶対数の平均値は、すべての評価時点でベースライン時点から低下し、多くは基準範囲内であった（ACH471-103 CSR Figure 14.2.3.6、Listing 16.2.6）。網状赤血球絶対数の低下は 2 年を超えるダニコパン投与期間全体で維持された（ACH471-103 CSR Table 14.2.4）。

2.4.3.1.4 赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数

ACH471-103 試験では、FAS の 8 名中 3 名（37.5%）が赤血球成分輸血を受け、輸血単位数の平均値（SD）は 6.5（16.83）、輸血回数の平均値（SD）は 3.4（8.00）であった（ACH471-103 CSR Table 14.2.5）。

2.4.3.2 副次評価項目

2.4.3.2.1 FACIT-F スコアのベースラインからの変化量

FAS の 8 名中 5 名では多くの評価時点で FACIT-F スコアがベースラインから 5 点以上改善した。一方、2 名では複数の評価時点で FACIT-F スコアの臨床的に重要な低下が認められた（ACH471-103 CSR Table 14.2.6、Figure 14.2.4.2、Listing 16.2.6.1.1、Listing 16.2.6.1.2）。

2.4.3.2.2 EORTC-QLQ-C30 domain scale のベースラインからの変化量

EORTC-QLQ-C30 の全般的健康状態／QOL スコアの平均値は、多くの評価時点で維持または改善された（ACH471-103 CSR Table 14.2.7）。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請では、ダニコパンの PNH 患者に対する有効性を評価した主要な試験として、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者を対象に国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験を実施し、ランダム化二重盲検プラセボ対照デザインを用いてダニコパンの追加投与の有効性及び安全性を評価した。その他に、エクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 患者を対象に単群オープンラベルデザインを用いてダニコパンの追加投与を評価した海外第 2 相 ACH471-101 試験、未治療の PNH 患者を対象に単群オープンラベルデザインを用いてダニコパンの単独投与を評価した海外第 2 相 ACH471-100 試験及びその継続投与試験である第 2 相 ACH471-103 試験を実施した。これらの試験はいずれも、対象患者、試験デザイン、PNH に対する基礎治療（C5 阻害薬）の有無や内容、評価項目・評価時期等の観点で大きく異なることから、併合解析は実施していない。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本申請でのダニコパンの用法・用量は、「通常、成人には、補体（C5）阻害剤との併用において、ダニコパンとして 1 回 150 mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、1 回 200 mg まで増量することができる。」とした。この用法・用量は、国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験で設定した用法・用量に基づいている。当該用法・用量を用いて ALXN2040-PNH-301 試験を実施した結果、日本人を含む PNH 患者に対し、ダニコパン群ではプラセボ群と比較して主要評価項目の「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」で有意に良好な治療効果を示した。また、副次評価項目でも良好な結果が得られ、安全性も良好であった。

ALXN2040-PNH-301 試験でのダニコパンの開始用量は 150 mg TID であり 200 mg TID まで増量可とした。治験実施計画書の改訂第 3 版までは「ALT 又は直接ビリルビンのスクリーニング値が ULN の 1.5 倍超の患者では、100 mg TID で投与を開始する」こととしていた。しかし、その後ダニコパンの臨床試験での安全性、PK、PD、有効性のデータを再検討した結果、開始用量は 150 mg TID が適切であると判断されたことから、治験実施計画書の改訂第 4 版以降のダニコパンの開始用量はすべて 150 mg TID とされた。また、この改訂第 4 版の発行時点でダニコパンが 100 mg TID で投与されていた患者では 150 mg TID に増量された。

ALXN2040-PNH-301 試験では、データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、ダニコパンが投与された 80 名のうち 55 名（68.8%）に 200 mg TID が投与され、ダニコパンの増量時点の Hb 濃度の平均値（SD）は 10.13（1.605）g/dL であった（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.6.10.1）。200 mg TID へ増量後の 2 週間での Hb の変化量の平均値（SD）は 0.40（0.882）g/dL であり、この改善効果はその後も維持された。さらに、200 mg TID への増量から 2 週間後に、増量前と比較して Hb 濃度が 0.5 g/dL 以上及び 1.0 g/dL 以上増加した患者の割合は、それぞれ 42.9%（18/42 名）及び 19.0%（8/42 名）であった（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.6.11.1）。また、ダニコパンは 100 mg TID、150 mg TID、200 mg TID のいずれでも良好な忍容性を示し、各用量間で臨床的に重要な差は認められなかった。

5 効果の持続、耐薬性

ALXN2040-PNH-301 試験（2.1.6.2 項）、さらに ACH471-101 試験（2.2.5.1 項）では、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下の PNH 患者にダニコパンを 24 週間追加投与したときの良好な有効性が示されている。一方、これら 2 試験では、投与 24 週以降もダニコパンの投与は継続可能であり、長期にわたるダニコパンの有効性のデータも一部得られている。この長期データの概要を以下に示す。なお、これまでにダニコパンの耐薬性を示唆するようなデータは得られていない。

5.1 ALXN2040-PNH-301 試験

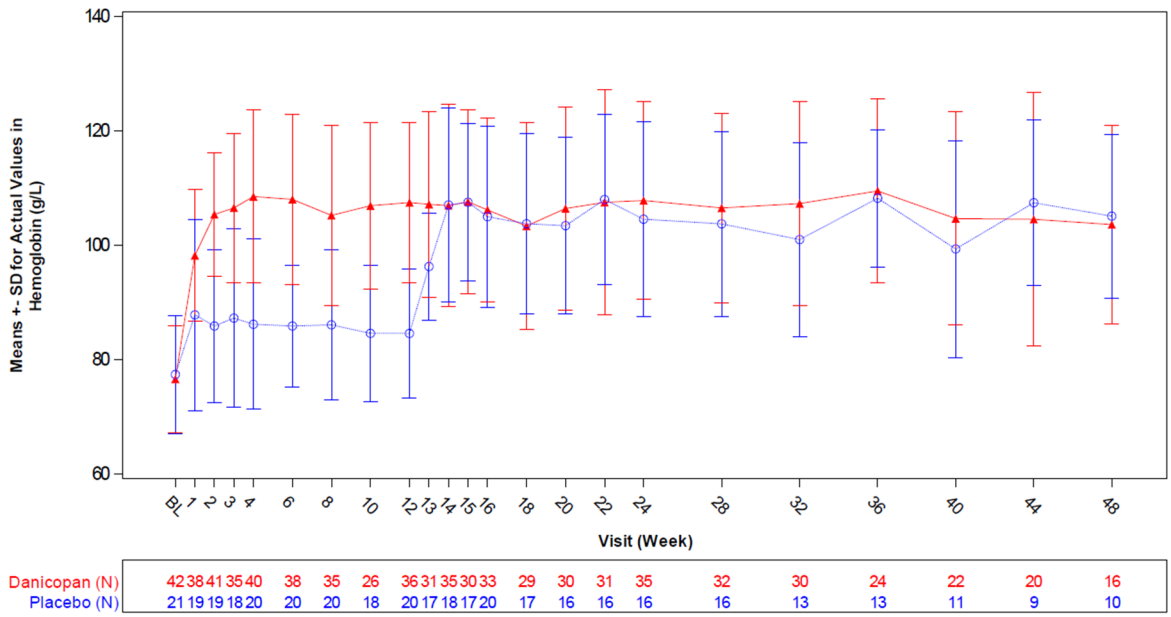
ALXN2040-PNH-301 試験では、12 週間の二重盲検期の終了後、ダニコパン群、プラセボ群のいずれの患者にもダニコパンが投与される 12 週間のダニコパン継続投与期、さらにはそれ以降もダニコパンの投与が可能な延長投与期が設定されている。

データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、治験薬が投与された 86 名のうちダニコパンが投与された患者は 80 名であり、ダニコパンの投与期間の中央値（範囲）は 264.0（5.0～623.0）日（37.7［0.71～89.0］週）であった（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.1.4）。当該期間中、ダニコパンの良好な有効性が長期にわたって持続することが示唆された。

5.1.1 Hb 濃度の推移

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン群では、投与 12 週時点で認められた Hb 濃度の改善効果は、投与 48 週時点まで維持された。プラセボ群でも、ダニコパンに切り替えた投与 12 週時点以降、Hb 濃度が増加し、その改善効果は投与 48 週時点まで維持された（Figure 5）。

Figure 5: データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの Hb 濃度の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

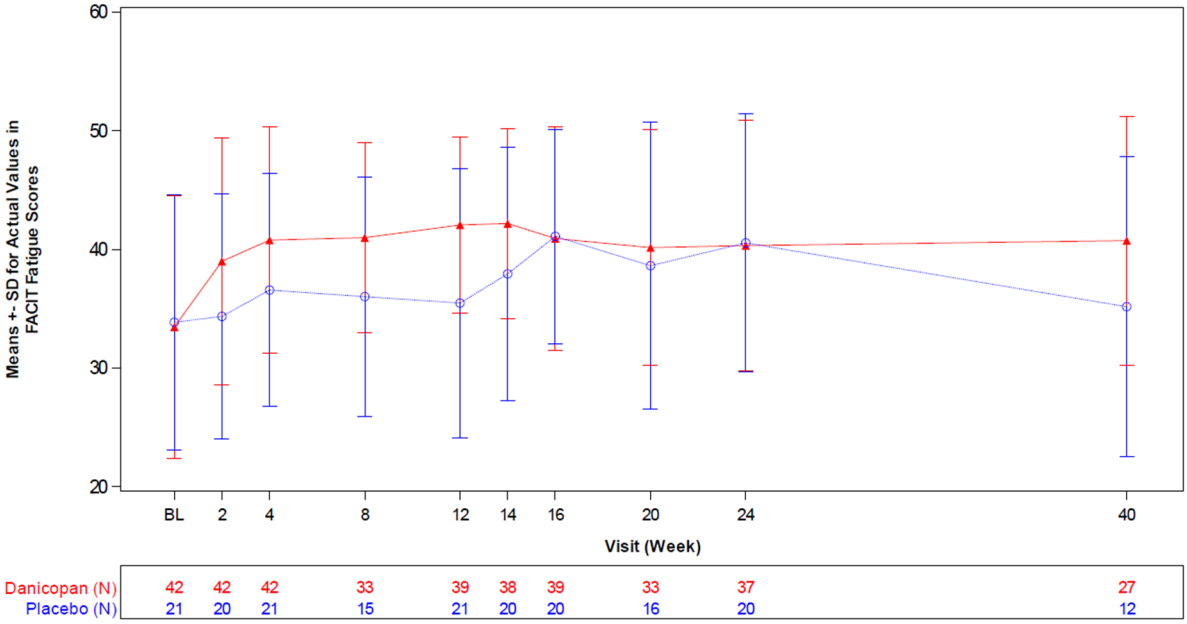


略語：Hb＝ヘモグロビン；SD＝標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.1.1.4.

5.1.2 FACIT-F スコアの推移

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン群では、投与 12 週時点で認められた FACIT-F スコアの改善効果は投与 40 週時点まで維持された。プラセボ群でも、ダニコパンに切り替えた投与 12 週時点以降は FACIT-F スコアの改善が認められた（Figure 6）。

Figure 6: データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの FACIT-F スコアの推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

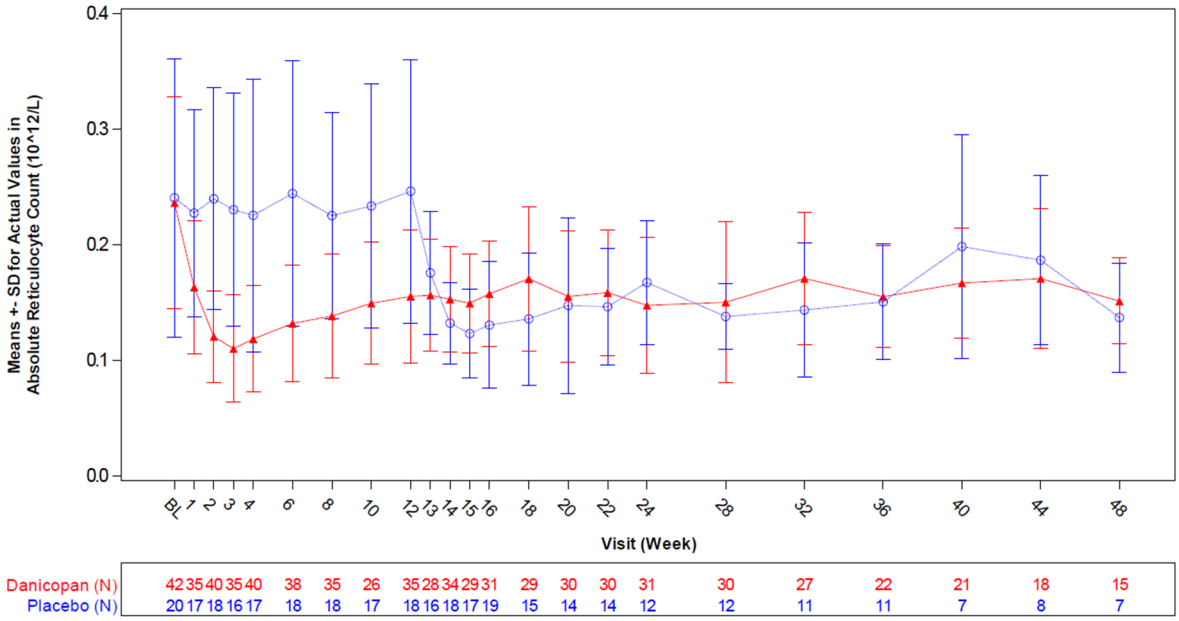


略語： FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.2.1.3.

5.1.3 網状赤血球絶対数の推移

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン群では、投与 12 週時点で認められた網状赤血球絶対数の改善効果は、投与 48 週時点まで維持された。プラセボ群でも、ダニコパンに切り替えた投与 12 週時点以降は、網状赤血球絶対数が低下し、その改善効果は投与 48 週時点まで維持された（Figure 7）。

Figure 7: データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの網状赤血球絶対数の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］



略語：SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.2.2.3.

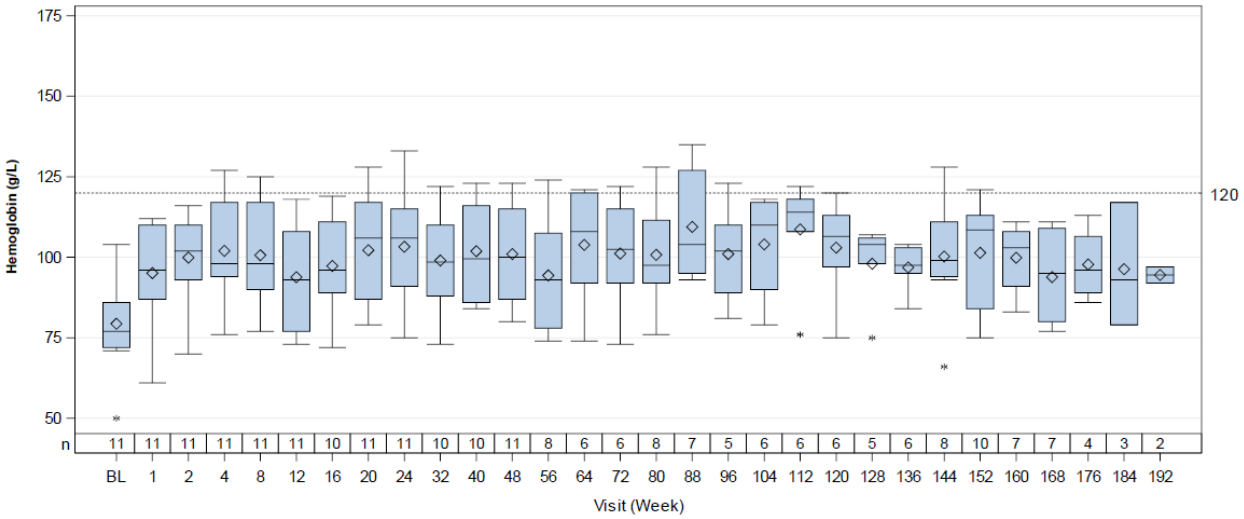
5.2 ACH471-101 試験

ACH471-101 試験では、データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、mITT 集団（11 名）の全員が 24 週間のダニコパン投与期を完了し、延長投与期でダニコパンの継続投与を受けている。mITT 集団でのダニコパンの投与期間の中央値（範囲）は 1121.0（1064～1338）日（160.1［152～191］週）であった（ACH471-101 Interim CSR Table 14.2.1.2.2）。当該期間中、ダニコパンの良好な有効性が長期にわたって持続することが示唆された。

5.2.1 Hb 濃度の推移

ACH471-101 試験の mITT 集団（11 名）での「投与 24 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の平均値（SD）は 2.39（1.333）g/dL（Table 44）、「投与 48 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の平均値（SD）は 2.16（1.421）g/dL であり、この改善効果はその後も長期にわたって維持された（ACH471-101 Interim CSR Table 14.2.2、Figure 8）。

Figure 8: データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの Hb 濃度の推移（mITT 集団）［ACH471-PNH-101 試験］



略語：Hb = ヘモグロビン；mITT = modified intent to treat.
Source: ACH471-101 Interim CSR Figure 14.2.2.5.

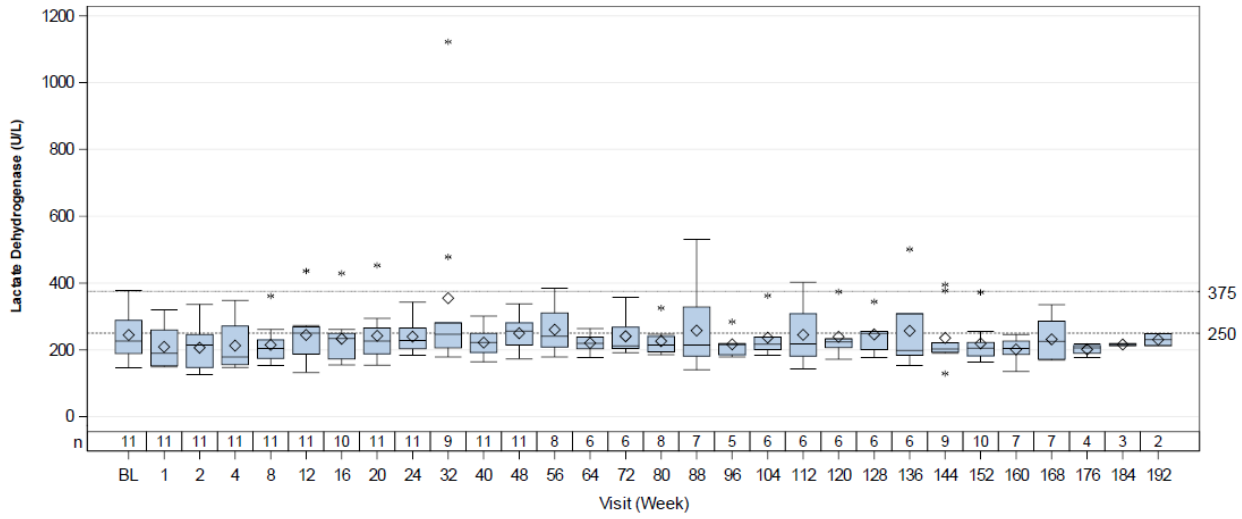
5.2.2 赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の推移

ACH471-101 試験の mITT 集団での「投与開始から 24 週間、赤血球成分輸血を回避できた患者の割合」は 90.9%（10/11 名）（Table 45）、「投与開始から 48 週間、赤血球成分輸血を回避できた患者の割合」は 81.8%（9/11 名）であり（ACH471-101 Interim CSR Listing 16.2.4.5）、「投与開始から 152 週間（試験全体）、赤血球成分輸血を回避できた患者の割合」は 54.5%（6 名）であった（ACH471-101 Interim CSR Table 14.2.3.4）。

5.2.3 LDH 値の推移

ACH471-101 試験の mITT 集団での LDH 値の平均値（SD）は、ベースライン時点で 244.5（74.40）U/L、投与 24 週時点で 239.5（48.48）U/L、投与 48 週時点で 249.8（49.28）U/L であった（ACH471-101 Interim CSR Table 14.2.4.1）。LDH 値はその後も長期にわたって安定した値で維持された（Figure 9）。

Figure 9: データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの LDH 値の推移（mITT 集団）［ACH471-PNH-101 試験］



略語：LDH = 乳酸脱水素酵素；mITT = modified intent to treat.
Source: ACH471-101 Interim CSR Figure 14.2.1.5.

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS 1
LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
略語一覧表 5
2.7.4 臨床的安全性の概要 6
1 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価対象試験 6
1.1.2 総括的安全性評価計画 8
1.2 全体的な曝露状況 10
1.2.1 ALXN2040-PNH-301 試験 10
1.2.2 併合解析 11
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
1.3.1 ALXN2040-PNH-301 試験 12
1.3.2 併合解析 12
2 有害事象 14
2.1 有害事象の解析 14
2.1.1 有害事象の概要 14
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 16
2.1.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象 19
2.1.4 重症度別の有害事象 20
2.1.5 ダニコパンの用量別の有害事象 23
2.1.6 発現時期別の有害事象 24
2.1.7 死亡 27
2.1.8 その他の重篤な有害事象 27
2.1.9 治験薬の投与中止に至った有害事象 31
2.1.10 器官別又は症候群別の有害事象 33
2.2 個別有害事象の文章による説明 37
3 臨床検査値の評価 38
3.1 ALXN2040-PNH-301 試験 38
3.2 併合解析 40
3.2.1 臨床検査値及びその変化の推移 40
3.2.2 臨床検査値異常 40
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 43
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 44
5.1 日本人 PNH 患者での安全性 44
5.1.1 有害事象の概要 44
5.1.2 比較的よくみられる有害事象 44
5.1.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象 45

5.1.4 重症度別の有害事象 45
5.1.5 その他重篤な有害事象 45
5.1.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 45
5.1.7 注目すべき有害事象 45
5.1.8 長期投与での安全性 46
5.1.9 日本人集団での安全性のまとめ 46
5.2 内因性要因 46
5.2.2 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者へのダニコパン投与 47
5.3 外因性要因 47
5.3.1 食事の影響 47
5.4 薬物相互作用 47
5.5 妊娠及び授乳時の使用 47
5.5.1 妊娠 47
5.5.2 授乳 48
5.5.3 生殖 48
5.6 過量投与 48
5.7 薬物乱用 48
5.8 離脱症状及び反跳現象 48
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 48
5.10 その他臨床試験でのダニコパンの安全性 48
5.10.1 臨床薬理試験 48
6 市販後データ 59
7 付録 60
7.1 重篤な有害事象の一覧表 60

LIST OF TABLES

Table 1: PNH に対するダニコパンの安全性評価の臨床データパッケージ 6
Table 2: PNH 患者を対象としたダニコパンの安全性評価試験の概要 7
Table 3: 各臨床試験で評価した安全性評価項目 8
Table 4: 併合解析に含めた PNH 以外の患者を対象としたダニコパンの臨床試験 9
Table 5: 併合解析の各集団に含まれる試験の一覧 10
Table 6: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での治験薬への曝露状況（Interim Safety Analysis Set） 11
Table 7: 併合解析でのダニコパンへの曝露期間 12
Table 8: 併合解析での人口統計学的特性 13
Table 9: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での有害事象の発現状況の概要（Interim Safety Analysis Set） 14
Table 10: 併合解析での有害事象の発現状況の概要 15

Table 11: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期で比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）（Interim Safety Analysis Set） 16
Table 12: 併合解析で比較的よくみられた有害事象の発現状況（全患者集団で基本語での発現割合が 5%以上） 18
Table 13: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期で発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象（Interim Safety Analysis Set） 19
Table 14: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期で発現した Grade 2 以上の有害事象（Interim Safety Analysis Set） 21
Table 15: 併合解析の PNH 集団（追加投与）でのダニコパンの用量別での有害事象の発現状況（全体で基本語での発現割合 5%以上） 23
Table 16: 併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での発現時期別の有害事象の発現状況（全体で基本語での発現割合 5%以上） 25
Table 17: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での重篤な有害事象の発現状況（Interim Safety Analysis Set） 27
Table 18: 併合解析での重篤な有害事象の発現状況 28
Table 19: 併合解析の PNH 集団（追加投与）でのダニコパンの用量別での重篤な有害事象の発現状況 30
Table 20: 各試験のデータカットオフ以降に安全性データベースから得られた重篤な有害事象（進行中の PNH 患者対象試験） 31
Table 21: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（Interim Safety Analysis Set） 31
Table 22: 併合解析で治験薬の投与／試験中止に至った有害事象の発現状況 32
Table 23: PNH 集団（追加投与）での用量別での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況 33
Table 24: 併合解析での注目すべき有害事象「肝酵素上昇」の発現状況 34
Table 25: 併合解析での肝酵素上昇に関する臨床検査値異常の発現状況 41
Table 26: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での有害事象の発現状況の概要（日本人集団） 44
Table 27: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での有害事象の発現状況（日本人集団） 45
Table 28: 各臨床薬理試験の要約 49
Table 29: 完了した臨床薬理試験で発現した有害事象の要約 56

LIST OF FIGURES

Figure 1: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での ALT 最高値と総ビリルビン最高値の関係を示した eDISH 散布図 39
Figure 2: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での ALT 最高値と総ビリルビン最高値の関係を示した mDISH 散布図 39

Figure 3: ALT 最高値と総ビリルビン最高値の関係を示す eDISH 散布図（併合解析） 42
Figure 4: ALT 最高値と総ビリルビン最高値の関係を示す mDISH 散布図（併合解析） 42

略語一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	2 times daily	1 日 2 回
C3	complement component 3	補体 C3
C3G	complement 3 glomerulopathy	C3 腎症
C5	complement component 5	補体 C5
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DISH	drug-induced serious hepatoxicity	重篤な薬剤誘発性の肝毒性
ECG	electrocardiography	心電図
eDISH	evaluation of DISH	DISH 評価
EVH	extravascular hemolysis	血管外溶血
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC-MPGN	immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis	免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mDISH	baseline-corrected modified eDISH	ベースライン値で補正した eDISH
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PD	pharmacodynamic	薬力学的作用
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	preferred term	MedDRA の基本語
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
TID	3 times daily	1 日 3 回

2.7.4 臨床的安全性の概要

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価対象試験

ダニコパンは経口低分子補体 D 因子阻害薬であり、血管外溶血（EVH）を示す発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象とした臨床試験が進められている。

ダニコパンの PNH 患者に対する安全性は、PNH 患者を対象とした国際共同第 3 相試験である ALXN2040-PNH-301 試験を主要な試験と位置づけ、本試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点の解析結果に基づいて評価した。その他、海外第 2 相試験である ACH471-101 試験、ACH471-100 試験及びその継続試験の ACH471-103 試験の 3 試験での安全性も検討した。

本承認申請での安全性評価の臨床データパッケージを Table 1 に示す。

Table 1: PNH に対するダニコパンの安全性評価の臨床データパッケージ

治験実施計画書番号／実施地域	試験デザイン
ALXN2040-PNH-301／ 国際共同試験 （評価資料）	ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者を対象に、ダニコパンを追加投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
ACH471-101／海外試験 （評価資料）	エクリズマブの投与下で貧血がみられる患者を対象に、ダニコパンを追加投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、オープンラベル試験
ACH471-100／海外試験 （参考資料）	未治療の PNH 患者を対象にダニコパン単独投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同、オープンラベル試験
ACH471-103／海外試験 （参考資料）	ACH471-100 試験を完了した PNH 患者を対象にダニコパンの長期投与の有効性及び安全性を評価する多施設共同、オープンラベル、継続投与試験

ALXN2040-PNH-301 試験は補体 C5（C5）阻害薬であるエクリズマブ又はラブリズマブの投与下で臨床的に EVH を示す PNH 患者を対象に、ランダム化プラセボ対照二重盲検デザインを用いてダニコパンを追加投与したときの有効性及び安全性を評価した国際共同第 3 相試験であり、本邦からも参加した。また、ACH471-101 試験はエクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 患者を対象にダニコパンを追加投与したときの有効性及び安全性を評価した海外第 2 相試験である。PNH 患者に対し、C5 阻害薬投与下でダニコパンを追加投与した際の有効性及び安全性を評価したこれら 2 試験を評価資料とした。

加えて、ACH471-100 試験は未治療の PNH 患者にダニコパンを単独投与した海外第 2 相試験、ACH471-103 試験は ACH471-100 試験からの継続投与試験であり、PNH 患者に対するダニコパンの安全性を評価していることから、これら 2 試験も参考資料として提出する。

ALXN2040-PNH-301 試験、ACH471-101 試験、ACH471-100 試験、ACH471-103 試験の概要を Table 2 に示し、その詳細は M2.7.3-1 項に示す。

Table 2: PNH 患者を対象としたダニコパンの安全性評価試験の概要

試験名	ALXN2040-PNH-301 試験	ACH471-101 試験	ACH471-100 試験	ACH471-103 試験
ダニコパンの投与法	エクリズマブ又はラブリズマブへの追加投与	エクリズマブへの追加投与	単独投与	単独投与
対象集団	エクリズマブ又はラブリズマブの投与下で EVH を示す PNH 成人患者	エクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 成人患者	未治療の PNH 成人患者	ACH471-100 試験を完了した PNH 成人患者
目的	有効性及び安全性	有効性、安全性、忍容性及び PK/PD	有効性、安全性、忍容性及び PK/PD	有効性及び安全性
試験デザイン	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（ダニコパン又はプラセボを 12 週間投与［二重盲検期］後、すべての患者に 12 週間ダニコパンを投与し［ダニコパン継続投与期］、その後、最長 2 年間延長投与する［延長投与期］）	第 2 相、オープンラベル、非ランダム化、反復投与試験	第 2 相、オープンラベル、非ランダム化、反復投与試験	第 2 相、オープンラベル、非ランダム化、継続投与試験
用法・用量	ダニコパン又はプラセボ 150 mg を TID 経口投与（治験実施計画書第 3 版までは 100 mg TID を選択可） 最大 200 mg TID まで増量可	ダニコパン 100～150 mg を TID 経口投与 最大 200 mg TID まで増量可	ダニコパン 100～150 mg を TID 経口投与 最大 250 mg TID[a] まで増量可	ダニコパン 150～200 mg を TID 経口投与 最大 250 mg TID まで増量可
試験期間	スクリーニング期間：Day −45～Day −1 二重盲検期：Week 1～12 ダニコパン継続投与期：Week 13～24 延長投与期：Week 25～120	スクリーニング期間：Day −60 ～ Day −1 投与期間：Day 1～Week 24 長期追跡投与期間：Week 25 以降	スクリーニング期間：Day −60 ～ Day −1 Part 1：Day 1～28 Part 2：Day 29～84	Month 1～6 及び Month 7 以降
投与患者	二重盲検期： ・ダニコパン群 57 名（日本人 8 名） ・プラセボ群 29 名（日本人 4 名） ダニコパン継続投与期も含め、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点でダニコパンが投与された患者数：80 名（日本人 12 名）	ダニコパン：12 名	ダニコパン：10 名	ダニコパン：8 名
データカットオフ日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 安全性データベースに基づく重篤な有害事象の追加データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本申請後に試験完了） 安全性データベースに基づく重篤な有害事象の追加データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	試験完了	試験完了

[a] 最大 250 mg TID まで増量可とされていたが、本試験中に投与された最大用量は 200 mg TID であった。
Source: 5.3.5.2 項 ACH471-100 CSR, ACH471-103 CSR, ACH471-101 Interim CSR, 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0

1.1.2 総括的安全性評価計画

ALXN2040-PNH-301 試験、ACH471-101 試験、ACH471-100 試験、ACH471-103 試験で検討した安全性評価項目を Table 3 に示す。

有害事象名は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、その重症度（グレード）は米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）を用いて判定した（各試験で評価した安全性評価項目及び用いた MedDRA 及び CTCAE の version は Table 3 のとおり）。

Table 3: 各臨床試験で評価した安全性評価項目

試験名	有害事象	重篤な有害事象	注目すべき有害事象	投与中止に至った有害事象	臨床検査値異常	MedDRA Ver. / CTCAE Ver.
ALXN2040-PNH-301 試験	○	○	○	○	○	Ver.25.1 Ver. 5.0
ACH471-101 試験	○	○	○	○	○	Ver.23.0/ Ver.4.03
ACH471-100 試験	○	○	-	○	○	Ver.18.1/ Ver.4.03
ACH471-103 試験	○	○	○	○	○	Ver.23.0/ Ver.4.03

注：上記以外に死亡、バイタルサイン、心電図及び身体所見も評価した。

PNH 患者に対する当該 M2.7.4 項でのダニコパンの安全性評価計画としては、まず主要な試験である ALXN2040-PNH-301 試験の安全性の結果を示すこととした。本試験は、二重盲検期（12 週間）、その後のダニコパン継続投与期（12 週間）、延長投与期（最長 2 年間）で構成され、本試験の開始時点で C5 阻害薬（エクリズマブ又はラブリズマブ）による治療を受けていた PNH 患者が 2：1 の比でダニコパン群又はプラセボ群にランダムに割り付けられた。当該試験では、目標登録患者数 84 名の約 75%（63 名）が 12 週間の二重盲検期を終了（完了又は中止）した時点（2022 年 6 月 28 日）でデータカットオフして中間解析を実施した。本申請では FDA の指示に従い、[redacted]（[redacted]）[redacted]（[redacted]）した時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で実施した追加データカットオフによる解析での二重盲検期の安全性データを示す。なお、ダニコパン継続投与期、延長投与期を含めた追加データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの安全性データは M2.7.6-18 項に示した。

次に、本 M2.7.4 項では、本申請の主要な臨床試験である ALXN2040-PNH-301 試験とその他の PNH 患者を対象とした試験である ACH471-101 試験、ACH471-100 試験、ACH471-103 試験を含めた安全性の併合解析を実施し、その結果を示すこととした。なお、併合解析では ALXN2040-PNH-301 試験は追加データカットオフまでのすべての投与期のデータを含めることとした。また、ACH471-101 試験、ACH471-100 試験、ACH471-103 試験の個々の安全性データはそれぞれ M2.7.6-16 項、M2.7.6-15 項、M2.7.6-17 項に示した。

加えて、当該併合解析には、PNH 患者のほか、補体 C3 腎症（C3G）又は免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎（IC-MPGN）の患者にダニコパンを単独投与した 3 試験（PNH と同じ用量でダニコパンを投与）も含めた。併合解析に含めた C3G/IC-MPGN 患者を対象とした臨床試験の概要を Table 4 に示す。

Table 4: 併合解析に含めた PNH 以外の患者を対象としたダニコパンの臨床試験

試験名	ACH471-201 試験	ACH471-204 試験	ACH471-205 試験
ダニコパンの投与法	単独投与	単独投与	単独投与
対象集団	C3G/IC-MPGN 患者	C3G 患者	C3G/IC-MPGN 患者
目的	有効性、安全性及び PK/PD	有効性及び安全性及び PK/PD	有効性、安全性及び PK/PD
試験デザイン	第 2 相、オープンラベル試験	第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	第 2 相、オープンラベル試験
用量	100～200 mg TID	ダニコパン又はプラセボ 100～200 mg TID	100～200 mg TID
投与期間	投与期：2 週間 用量漸減期：1 週間	盲検投与期：6 ヵ月 オープンラベル継続投与期：6 ヵ月 長期追跡調査期:最長 21 ヵ月	投与期：12 ヵ月 長期継続投与期:最長 27 ヵ月
投与患者	ダニコパン：6 名	ダニコパン：12 名	ダニコパン：22 名
データカットオフ日	試験完了	試験完了	試験完了

ACH471-201 試験は、C3G 患者又は特発性の IC-MPGN 患者を対象にダニコパン単独投与の安全性、有効性及び薬物動態（PK）／薬力学的作用（PD）を評価した多施設共同、オープンラベル、反復投与試験である。6 名の患者を 2 つのグループに分け、100 又は 200 mg のダニコパンを 1 日 3 回（TID）14 日間経口投与し、その後、7 日間かけて投与量を漸減した。本試験は既に完了している。

ACH471-204 試験は、C3G に起因する顕著なタンパク尿が認められる C3G 患者を対象に、ダニコパンの安全性、有効性及び PK／PD を評価したランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験である。本試験は、6 ヵ月の盲検投与期、6 ヵ月のオープンラベル継続投与期、最長 21 ヵ月の長期追跡調査期から構成され、盲検投与期では患者を 1 : 1 の比でダニコパン群又はプラセボ群にランダム割付けした。ダニコパンの開始用量は 100 mg TID とし、投与開始 2 週間後に 200 mg TID に増量した。盲検投与期終了後はオープンラベル継続投与期、さらには長期追跡調査期に移行し、すべての患者がダニコパンの投与を受けることが可能であった。本試験は既に完了している。

ACH471-205 試験は、12 歳以上で、生検により C3G 又は IC-MPGN が確認されており、腎移植を受けていない患者を対象にダニコパンの有効性、安全性及び PK/PD を評価した多施設共同、オープンラベル試験である。本試験は、12 ヵ月の投与期及び最長 27 ヵ月の長期継続投与期で構成された。開始用量は 100 mg TID 投与とし、投与開始から 2 週間後に体重 60 kg 以上の患者では 200 mg TID に、体重 60 kg 未満の患者では 150 mg TID にそれぞれ増量することとした。本試験は既に完了している。

いずれの試験でも、ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現等を指標に評価した。

1.1.2.1 併合解析方法

併合解析で安全性を評価した解析対象集団とその集団に含まれる試験の一覧を Table 5 に示す。

併合解析での安全性は、以下の解析対象集団を用いて評価した。

- PNH 集団（追加投与）: ALXN2040-PNH-301 試験及び ACH471-101 試験で、C5 阻害薬（エクリズマブ又はラブリズマブ）にダニコパンが追加投与されたすべての PNH 患者
- PNH 集団（単独投与）: ACH471-100 試験及び ACH471-103 試験で、ダニコパンが単独投与さ

れたすべての PNH 患者

- 全 PNH 集団：ALXN2040-PNH-301 試験、ACH471-100 試験、ACH471-101 試験及び ACH471-103 試験でダニコパンが投与されたすべての PNH 患者
- C3G/IC-MPGN 集団： ACH471-201 試験、ACH471-204 試験及び ACH471-205 試験でダニコパンが投与されたすべての C3G/IC-MPGN 患者
- 全患者集団：ダニコパンが投与されたすべての PNH 患者及び C3G/IC-MPGN 患者

また、併合解析に含まれる安全性データとして、進行中の ALXN2040-PNH-301 試験では、投与期を問わず、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフまでに得られたデータを含めた。なお、ALXN2040-PNH-301 試験の 2023 年 3 月 31 日データカットオフに基づく安全性の追加データを M2.7.6-18 に追記した。また、ACH471-101 試験では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフまでのデータを含めたが、本申請後に作成された最終の治験総括報告書に基づく安全性の追加データを M2.7.6-16 に追記した。その他の試験は既に完了していることから、完了までのデータを含めた。

併合解析での安全性評価項目は、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象等を示すこととし、有害事象名は MedDRA version 25.1 に統一して集計した。

併合解析の詳細な方法は 5.3.5.3 項 ALXN2040 PNH ISS/SCS SAP Version 1.0 参照のこと。

Table 5: **併合解析の各集団に含まれる試験の一覧**

試験名	PNH 集団（追加投与）	PNH 集団（単独投与）	全 PNH 集団	C3G/IC-MPGN 集団	全患者集団
ALXN2040-PNH-301 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）	X		X		X
ACH471-101 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）	X		X		X
ACH471-100 試験		X	X		X
ACH471-103 試験		X	X		X
ACH471-201 試験				X	X
ACH471-204 試験				X	X
ACH471-205 試験				X	X

1.2 全体的な曝露状況

1.2.1 ALXN2040-PNH-301 試験

ALXN2040-PNH-301 試験の患者の内訳は M2.7.3-2.1.2 項に示した。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、86 名が 2 : 1 の比でダニコパン群（57 名）又はプラセボ群（29 名）にランダムに割り付けられ、治験薬が投与された。このうち 71 名（ダニコパン群：48 名、プラセボ群：23 名）が 12 週間の二重盲検期を完了し、ダニコパン継続投与期に移行した。日本人集団では、データカットオフ時点までに、12 名（ダニコパン群：8 名、プラセボ群：4 名）に治験薬が投与され、このうち 11 名（ダニコパン群：7 名、プラセボ群：4 名）が二重盲検期を完了し、ダニコパン継続投与期に移行した。

データカットオフ日までにランダム化され治験薬が投与されたすべての患者を Interim Safety Analysis Set とし、当該集団を対象に安全性を評価した。

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Safety Analysis Set（全体、日本人集団）の二重盲検期での治

験薬への曝露状況を Table 6 に示す。

全体集団の二重盲検期での治験薬投与期間の中央値（範囲）は、ダニコパン群（57 名）で 84.0 日（23.0～85.0 日）、プラセボ群（29 名）で 84.0 日（28.0～86.0 日）であった。本試験では開始用量が 100 又は 150 mg で最大 200 mg まで増量が可能であったが、治験実施計画書の改訂第 4 版以降、開始用量はすべて 150 mg TID とした。ダニコパン群の用量別での投与期間の中央値（範囲）は、100 mg（3 名）が 70.0 日（14.0～84.0 日）、150 mg（56 名）が 84.0 日（14.0～97.0 日）、200 mg（14 名）が 42.0 日（6.0～48.0 日）であった。

日本人集団の二重盲検期での治験薬投与期間の中央値（範囲）は、ダニコパン群（8 名）で 84.0 日（77.0～85.0 日）、プラセボ群（4 名）で 84.0 日（84.0 日）であった。日本人集団のダニコパン群では開始用量 100 mg はおらず、用量別での投与期間の中央値（範囲）は、150 mg（8 名）が 84.0 日（42.0～97.0 日）、200 mg（2 名）が 38.5 日（35.0～42.0 日）であった。

Table 6: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での治験薬への曝露状況（Interim Safety Analysis Set）

	全体		日本人集団	
	ダニコパン群 N = 57	プラセボ群 N = 29	ダニコパン群 N = 8	プラセボ群 N = 4
治験薬の投与期間（日）				
n	57	29	8	4
平均値（SD）	79.2 (13.47)	76.7 (17.16)	83.1 (2.53)	84.0 (0.00)
中央値	84.0	84.0	84.0	84.0
最小値、最大値	23.0, 85.0	28.0, 86.0	77.0, 85.0	84.0, 84.0
ダニコパンの用量別での投与期間（日）				
100 mg				
n	3	NA	NA	NA
平均値（SD）	56.0 (37.04)	NA	NA	NA
中央値	70.0	NA	NA	NA
最小値、最大値	14.0, 84.0	NA	NA	NA
150 mg				
n	56	NA	8	NA
平均値（SD）	69.1 (21.35)	NA	75.0 (20.87)	NA
中央値	84.0	NA	84.0	NA
最小値、最大値	14.0, 97.0	NA	42.0, 97.0	NA
200 mg				
n	14	NA	2	NA
平均値（SD）	35.4 (13.08)	NA	38.5 (4.95)	NA
中央値	42.0	NA	38.5	NA
最小値、最大値	6.0, 48.0	NA	35.0, 42.0	NA

注：投与期間=最終投与日-初回投与日+1 として算出した。
略語：NA＝ 該当せず；SD＝標準偏差
Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.1.1.J

1.2.2 併合解析

併合解析でのダニコパンへの曝露状況を Table 7 に示す。

PNH 集団（追加投与）でのダニコパン投与期間の中央値（範囲）は 300.5 日（1～1338 日）で、投与期間が 24 週を超えた患者は 71.7%（66 名）、48 週を超えた患者は 44.6%（41 名）であった。

全 PNH 集団でのダニコパン投与期間の中央値（範囲）は 321.0 日（1～1438 日）で、投与期間が 24 週を超えた患者は 72.5%（74 名）、48 週を超えた患者は 48.0%（49 名）であり、192 週を超えた患者も 1.0%（1 名）存在した。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）でのダニコパン投与期間の中央値（範囲）は 378.0 日

（1～1438 日）で、投与期間が 24 週を超えた患者は 76.3%（106 名）、48 週を超えた患者は 56.1%（78 名）、72 週を超えた患者は 30.2%（42 名）、192 週を超えた患者は 0.7%（1 名）であった。

Table 7: 併合解析でのダニコパンへの曝露期間

	PNH 集団（追加投与）(N = 92)	PNH 集団（単独投与）(N = 10)	全 PNH 集団 (N = 102)	C3G/IC-MPGN 集団 (N = 37)	全患者集団 (N = 139)
ダニコパンの投与期間（日）					
平均値（SD）	379.1 (333.31)	799.2 (491.86)	420.2 (370.70)	477.4 (237.09)	435.5 (340.41)
中央値	300.5	841.5	321.0	502.0	378.0
最小値、最大値	1, 1338	41, 1438	1, 1438	21, 843	1, 1438
投与期間の分布 1、n (%)					
1 日～12 週	13 (14.1)	2 (20.0)	15 (14.7)	5 (13.5)	20 (14.4)
> 12～24 週	13 (14.1)	0	13 (12.7)	0	13 (9.4)
> 24～48 週	25 (27.2)	0	25 (24.5)	3 (8.1)	28 (20.1)
> 48～72 週	24 (26.1)	1 (10.0)	25 (24.5)	11 (29.7)	36 (25.9)
> 72～96 週	6 (6.5)	0	6 (5.9)	10 (27.0)	16 (11.5)
> 96～120 週	0	2 (20.0)	2 (2.0)	7 (18.9)	9 (6.5)
> 120～144 週	0	2 (20.0)	2 (2.0)	1 (2.7)	3 (2.2)
> 144～168 週	7 (7.6)	0	7 (6.9)	0	7 (5.0)
> 168～192 週	4 (4.3)	2 (20.0)	6 (5.9)	0	6 (4.3)
> 192 週	0	1 (10.0)	1 (1.0)	0	1 (0.7)
投与期間の分布 2、n (%)					
≤ 12 週	13 (14.1)	2 (20.0)	15 (14.7)	5 (13.5)	20 (14.4)
> 12 週	79 (85.9)	8 (80.0)	87 (85.3)	32 (86.5)	119 (85.6)
> 24 週	66 (71.7)	8 (80.0)	74 (72.5)	32 (86.5)	106 (76.3)
> 48 週	41 (44.6)	8 (80.0)	49 (48.0)	29 (78.4)	78 (56.1)
> 72 週	17 (18.5)	7 (70.0)	24 (23.5)	18 (48.6)	42 (30.2)
> 96 週	11 (12.0)	7 (70.0)	18 (17.6)	8 (21.6)	26 (18.7)
> 120 週	11 (12.0)	5 (50.0)	16 (15.7)	1 (2.7)	17 (12.2)
> 144 週	11 (12.0)	3 (30.0)	14 (13.7)	0	14 (10.1)
> 168 週	4 (4.3)	3 (30.0)	7 (6.9)	0	7 (5.0)
> 192 週	0	1 (10.0)	1 (1.0)	0	1 (0.7)

注：投与期間=データカットオフ又は中止前の最終投与日-初回投与日+1 とした。2 試験でダニコパンが投与された患者の投与期間は、両試験での投与期間の合計とした。
略語：SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.1.3.3.1

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 ALXN2040-PNH-301 試験

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Safety Analysis Set 及び日本人集団での人口統計学的特性は M2.7.3-2.1.3.1 項に示した。

全体として、ダニコパン群とプラセボ群で人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった。

1.3.2 併合解析

併合解析での人口統計学的特性を Table 8 に示す。

PNH 集団（追加投与）では、63.0%が女性で、平均年齢（標準偏差［SD］）は 52.33（16.466）歳であった。また、患者のほとんどが白人（48.9%）又はアジア人（33.7%）であった。

全 PNH 集団では、PNH 集団（追加投与）と同様に、61.8%が女性、平均年齢（SD）は 50.72（16.872）歳であり、患者の大部分が白人（51.0%）又はアジア人（31.4%）であった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）では、54.7%が女性で、平均年齢（SD）は 43.79（19.030）歳であり、患者の大部分が白人（59.0%）又はアジア人（25.9%）であった。

Table 8: 併合解析での人口統計学的特性

	PNH 集団（追加投与） (N = 92)	PNH 集団（単独投与） (N = 10)	全 PNH 集団 (N = 102)	C3G/IC-MPGN 集団 (N = 37)	全患者集団 (N = 139)
性別、n (%)					
男性	34 (37.0)	5 (50.0)	39 (38.2)	24 (64.9)	63 (45.3)
女性	58 (63.0)	5 (50.0)	63 (61.8)	13 (35.1)	76 (54.7)
登録時の年齢（歳）					
平均値（SD）	52.33 (16.466)	35.94 (13.575)	50.72 (16.872)	24.67 (8.820)	43.79 (19.030)
中央値	52.98	32.50	51.06	22.90	42.00
最小値、最大値	19.8, 82.0	16.9, 62.5	16.9, 82.0	12.0, 51.0	12.0, 82.0
登録時の年齢分布、n (%)					
<18 歳	0	1 (10.0)	1 (1.0)	7 (18.9)	8 (5.8)
18-64 歳	68 (73.9)	9 (90.0)	77 (75.5)	30 (81.1)	107 (77.0)
65-74 歳	15 (16.3)	0	15 (14.7)	0	15 (10.8)
75-84 歳	9 (9.8)	0	9 (8.8)	0	9 (6.5)
人種、n (%)					
アメリカ／アラスカ先住民	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
アジア人	31 (33.7)	1 (10.0)	32 (31.4)	4 (10.8)	36 (25.9)
黒人／アフリカ系アメリカ人	5 (5.4)	0	5 (4.9)	0	5 (3.6)
ハワイ先住民／その他太平洋諸島系	0	1 (10.0)	1 (1.0)	1 (2.7)	2 (1.4)
白人	45 (48.9)	7 (70.0)	52 (51.0)	30 (81.1)	82 (59.0)
報告なし	7 (7.6)	0	7 (6.9)	0	7 (5.0)
不明	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
その他	2 (2.2)	1 (10.0)	3 (2.9)	2 (5.4)	5 (3.6)
民族、n (%)					
ヒスパニック系／ラテン系	6 (6.5)	0	6 (5.9)	4 (10.8)	10 (7.2)
ヒスパニック／ラテン系以外	77 (83.7)	10 (100)	87 (85.3)	33 (89.2)	120 (86.3)
報告なし	9 (9.8)	0	9 (8.8)	0	9 (6.5)
不明	0	0	0	0	0
体重 (kg)					
n	92	10	102	37	139
平均値（SD）	70.68 (15.906)	76.30 (20.340)	71.23 (16.360)	66.66 (12.395)	70.01 (15.494)
中央値	69.10	73.00	69.20	66.10	67.90
最小値、最大値	45.0, 143.2	43.4, 108.0	43.4, 143.2	38.6, 93.3	38.6, 143.2
身長 (cm)					
n	92	10	102	36	138
平均値（SD）	166.03 (10.188)	172.95 (10.992)	166.70 (10.420)	169.76 (9.991)	167.50 (10.361)
中央値	164.90	170.60	165.20	171.95	166.25
最小値、最大値	140.0, 207.0	155.0, 191.0	140.0, 207.0	147.3, 185.4	140.0, 207.0
BMI (kg/m^2)					
n	92	10	102	36	138
平均値（SD）	25.54 (4.761)	25.10 (4.402)	25.50 (4.708)	23.08 (4.198)	24.87 (4.689)
中央値	24.58	25.26	24.65	22.56	24.13
最小値、最大値	18.5, 49.3	18.1, 34.1	18.1, 49.3	12.9, 34.3	12.9, 49.3
地域別、n (%)					
北米	16 (17.4)	0	16 (15.7)	18 (48.6)	34 (24.5)
欧州	43 (46.7)	3 (30.0)	46 (45.1)	15 (40.5)	61 (43.9)
アジア太平洋	30 (32.6)	7 (70.0)	37 (36.3)	4 (10.8)	41 (29.5)
ラテンアメリカ	3 (3.3)	0	3 (2.9)	0	3 (2.2)

注：ACH471-103 試験の患者は ACH471-100 試験で収集された人口統計学的データを用いた。ACH471-201 試験から移行した ACH471-205 試験の患者は、ACH471-201 試験で収集された人口統計学的データを用いた。
略語：BMI = 体格指数；SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.1.2.1.1

2 有害事象

本項での有害事象は、特段の記載がない限り、治験薬投与下で発現した有害事象を示す。

有害事象名は、ICH の MedDRA を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に分類した。また、重症度は Grade 1～5 の 5 段階、治験薬との関連性は「関連あり」／「関連なしの 2 分類で評価した。

2.1 有害事象の解析

2.1.1 有害事象の概要

2.1.1.1 ALXN2040-PNH-301 試験

Interim Safety Analysis Set 全体で、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに二重盲検期で発現した有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。なお、日本人集団での有害事象の発現状況の概要は 5.1.1 項に示す。

本試験では、中間解析結果のもと、データモニタリング委員会の勧告により 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験依頼者に対する盲検性が解除された。なお、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の追加解析データカットオフ時点まで、治験責任医師及び患者に対する盲検性は維持されていた。本項では、追加解析データカットオフ時点までの安全性データを含めることによってダニコパンの包括的な安全性を評価した。

Interim Safety Analysis Set 全体の二重盲検期での有害事象の発現割合は、ダニコパン群 73.7%、プラセボ群 62.1%であり、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合はダニコパン群 21.1%、プラセボ群 27.6%であった。また、重篤な有害事象の発現割合は、ダニコパン群 5.3%、プラセボ群 6.9%であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ダニコパン群 5.3%、プラセボ群 3.4%であった。なお、いずれの群でも死亡はみられなかった。

注目すべき有害事象として、「髄膜炎菌感染症」は認められなかった。また、「肝酵素上昇」がダニコパン群の 14.0%（8 名）、プラセボ群の 10.3%（3 名）にみられた。

Table 9: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での有害事象の発現状況の概要（Interim Safety Analysis Set）

	ダニコパン群 N = 57	**プラセボ群 N = 29**
	n (%)	**n (%)**
有害事象	42 (73.7)	18 (62.1)
重篤な有害事象	3 (5.3)	2 (6.9)
死亡	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (5.3)	1 (3.4)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	12 (21.1)	8 (27.6)
重症度別有害事象		
Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5	33 (57.9) 23 (40.4) 10 (17.5) 1 (1.8) 0	16 (55.2) 15 (51.7) 4 (13.8) 0 0
注目すべき有害事象		
髄膜炎菌感染症 肝酵素上昇	0 8 (14.0)	0 3 (10.3)

Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.1.1

なお、データカットオフ時点までのダニコパン継続投与期、延長投与期を含めたダニコパン投与下での有害事象の発現状況の概要は M2.7.6-18 項に示した。二重盲検期、ダニコパン継続投与期、延長投与期を含めてダニコパンが投与された患者はダニコパン群、プラセボ群を合わせて計80 名であり、当該患者集団でのデータカットオフ時点までのダニコパン投与下で発現した有害事象の発現割合は 90.0%であった。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は23.8%、重篤な有害事象の発現割合は 16.3%、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は5.0%であった。なお、死亡はみられなかった。注目すべき有害事象として、「髄膜炎菌感染症」は認められず、また、「肝酵素上昇」の発現割合は 17.5%であった。ダニコパンの投与期間が長くなることに伴う新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.1.1.2 併合解析

併合解析での有害事象の発現状況の概要を Table 10 に示す。

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）での有害事象の発現割合は 91.3%、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は 26.1%であった。発現した有害事象の重症度の多くは Grade 1 又は 2 であった。また、重篤な有害事象の発現割合は 22.8%、治験薬の投与／試験中止に至った有害事象の発現割合は 5.4%であった。死亡は認められなかった。注目すべき有害事象として、「髄膜炎菌感染症」は認められなかった。また、「肝酵素上昇」の発現割合は 21.7%であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団での有害事象の発現割合は 92.2%であった。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は 28.4%、重篤な有害事象の発現割合は 24.5%、治験薬の投与／試験中止に至った有害事象の発現割合は 5.9%であった。死亡は認められなかった。注目すべき有害事象として、「髄膜炎菌感染症」は認められず、「肝酵素上昇」の発現割合は 20.6%であった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での有害事象の発現割合は 92.8%であった。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は 30.2%、重篤な有害事象の発現割合は 21.6%、治験薬の投与／試験中止に至った有害事象の発現割合は 5.8%であった。死亡は認められなかった。注目すべき有害事象として、「髄膜炎菌感染症」は認められず、「肝酵素上昇」の発現割合は17.3%であった。

Table 10: 併合解析での有害事象の発現状況の概要

	PNH 集団（追加投与） (N = 92)	PNH 集団（単独投与） (N = 10)	全 PNH 集団 (N = 102)	C3G/IC-MPGN 集団 (N = 37)	全患者集団 (N = 139)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	84 (91.3)	10 (100)	94 (92.2)	35 (94.6)	129 (92.8)
重篤な有害事象	21 (22.8)	4 (40.0)	25 (24.5)	5 (13.5)	30 (21.6)
死亡	0	0	0	0	0
治験薬の投与／試験中止に至った有害事象	5 (5.4)	1 (10.0)	6 (5.9)	2 (5.4)	8 (5.8)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	24 (26.1)	5 (50.0)	29 (28.4)	13 (35.1)	42 (30.2)

	PNH 集団（追加投与）(N = 92)	PNH 集団（単独投与）(N = 10)	全 PNH 集団 (N = 102)	C3G/IC-MPGN 集団 (N = 37)	全患者集団 (N = 139)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重症度別有害事象					
Grade 1	72 (78.3)	10 (100)	82 (80.4)	35 (94.6)	117 (84.2)
Grade 2	57 (62.0)	9 (90.0)	66 (64.7)	20 (54.1)	86 (61.9)
Grade 3	28 (30.4)	3 (30.0)	31 (30.4)	8 (21.6)	39 (28.1)
Grade 4	5 (5.4)	1 (10.0)	6 (5.9)	0	6 (4.3)
Grade 5	0	0	0	0	0
注目すべき有害事象					
髄膜炎菌感染症	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	20 (21.7)	1 (10.0)	21 (20.6)	3 (8.1)	24 (17.3)

Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.1.1, Table 2.7.4.2.7.1.1

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1 ALXN2040-PNH-301 試験

Interim Safety Analysis Set 全体で二重盲検期に発現した主な有害事象（いずれかの群で PT の発現割合 5%以上）を Table 11 に示す。なお、日本人集団での主な有害事象は 5.1.2 項に示す。

Interim Safety Analysis Set 全体で、二重盲検期に発現した SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）はダニコパン群で「胃腸障害」（29.8%）であり、プラセボ群で「胃腸障害」（31.0%）、「感染症および寄生虫症」（24.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（20.7%）であった。

Interim Safety Analysis Set 全体で、二重盲検期に発現した PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）はダニコパン群で「頭痛」（10.5%）であり、プラセボ群で「貧血」、「無力症」（各 13.8%）、「悪心」、「下痢」、「挫傷」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「頭痛」、「不眠症」（各 10.3%）であった。ダニコパン群での発現割合がプラセボ群に比べて 5%以上発現割合が高かった有害事象は「嘔吐」、「発熱」、「四肢痛」であった。

Table 11: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期で比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）（Interim Safety Analysis Set）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ダニコパン群 N = 57	プラセボ群 N = 29
	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	5 (8.8)	4 (13.8)
貧血	1 (1.8)	4 (13.8)
胃腸障害	17 (29.8)	9 (31.0)
悪心	5 (8.8)	3 (10.3)
下痢	4 (7.0)	3 (10.3)
嘔吐	3 (5.3)	0
上腹部痛	1 (1.8)	2 (6.9)
腹痛	0	2 (6.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.8)	6 (20.7)
発熱	3 (5.3)	0
無力症	0	4 (13.8)
感染症および寄生虫症	9 (15.8)	7 (24.1)
耳感染	0	2 (6.9)
傷害、中毒および処置合併症	7 (12.3)	3 (10.3)
挫傷	1 (1.8)	3 (10.3)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ダニコパン群 N = 57	プラセボ群 N = 29
	n (%)	n (%)
臨床検査	8 (14.0)	4 (13.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.3)	1 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.5)	3 (10.3)
筋骨格系および結合組織障害	10 (17.5)	5 (17.2)
関節痛	4 (7.0)	2 (6.9)
四肢痛	3 (5.3)	0
神経系障害	7 (12.3)	5 (17.2)
頭痛	6 (10.5)	3 (10.3)
浮動性めまい	1 (1.8)	2 (6.9)
精神障害	2 (3.5)	3 (10.3)
不眠症	1 (1.8)	3 (10.3)
血管障害	5 (8.8)	3 (10.3)
高血圧	3 (5.3)	1 (3.4)

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.2.2.1

2.1.2.2 併合解析

併合解析で発現した主な有害事象（PT の発現割合 5%以上）を Table 12 に示す。

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）で発現した PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は「COVID-19」（22.8%）、「頭痛」（18.5%）、「発熱」（16.3%）、「下痢」（14.1%）、「悪心」（13.0%）、「関節痛」、「疲労」（各 12.0%）であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団で発現した PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、PNH 集団（追加投与）での発現状況と類似しており、「頭痛」（23.5%）、「COVID-19」（20.6%）、「発熱」（17.6%）、「悪心」（14.7%）、「上気道感染」、「下痢」（各 13.7%）、「疲労」（11.8%）、「関節痛」（10.8%）であった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）で発現した PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は「頭痛」（22.3%）、「発熱」（21.6%）、「下痢」（16.5%）、「COVID-19」（15.1%）、「悪心」（14.4%）、「上気道感染」（12.9%）、「疲労」（12.2%）、「貧血」（11.5%）、「関節痛」、「口腔咽頭痛」（各 10.1%）であった。

Table 12: 併合解析で比較的よくみられた有害事象の発現状況（全患者集団で基本語での発現割合が 5%以上）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	PNH 集団 （追加投与） (N = 92)	PNH 集団 （単独投与） (N = 10)	全 PNH 集団 (N = 102)	C3G/IC-MPGN 集団 (N = 37)	全患者集団 (N = 139)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現患者	84 (91.3)	10 (100)	94 (92.2)	35 (94.6)	129 (92.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (42.4)	6 (60.0)	45 (44.1)	21 (56.8)	66 (47.5)
発熱	15 (16.3)	3 (30.0)	18 (17.6)	12 (32.4)	30 (21.6)
疲労	11 (12.0)	1 (10.0)	12 (11.8)	5 (13.5)	17 (12.2)
末梢性浮腫	3 (3.3)	1 (10.0)	4 (3.9)	9 (24.3)	13 (9.4)
無力症	7 (7.6)	0	7 (6.9)	4 (10.8)	11 (7.9)
疼痛	5 (5.4)	0	5 (4.9)	3 (8.1)	8 (5.8)
感染症および寄生虫症	44 (47.8)	6 (60.0)	50 (49.0)	23 (62.2)	73 (52.5)
COVID-19	21 (22.8)	0	21 (20.6)	0	21 (15.1)
上気道感染	9 (9.8)	5 (50.0)	14 (13.7)	4 (10.8)	18 (12.9)
尿路感染	7 (7.6)	0	7 (6.9)	3 (8.1)	10 (7.2)
胃腸炎	1 (1.1)	1 (10.0)	2 (2.0)	7 (18.9)	9 (6.5)
上咽頭炎	3 (3.3)	0	3 (2.9)	4 (10.8)	7 (5.0)
咽頭炎	0	1 (10.0)	1 (1.0)	6 (16.2)	7 (5.0)
胃腸障害	42 (45.7)	8 (80.0)	50 (49.0)	15 (40.5)	65 (46.8)
下痢	13 (14.1)	1 (10.0)	14 (13.7)	9 (24.3)	23 (16.5)
悪心	12 (13.0)	3 (30.0)	15 (14.7)	5 (13.5)	20 (14.4)
嘔吐	4 (4.3)	2 (20.0)	6 (5.9)	7 (18.9)	13 (9.4)
腹痛	7 (7.6)	3 (30.0)	10 (9.8)	1 (2.7)	11 (7.9)
神経系障害	21 (22.8)	7 (70.0)	28 (27.5)	16 (43.2)	44 (31.7)
頭痛	17 (18.5)	7 (70.0)	24 (23.5)	7 (18.9)	31 (22.3)
浮動性めまい	5 (5.4)	0	5 (4.9)	6 (16.2)	11 (7.9)
筋骨格系および結合組織障害	29 (31.5)	4 (40.0)	33 (32.4)	13 (35.1)	46 (33.1)
関節痛	11 (12.0)	0	11 (10.8)	3 (8.1)	14 (10.1)
背部痛	7 (7.6)	2 (20.0)	9 (8.8)	3 (8.1)	12 (8.6)
四肢痛	8 (8.7)	0	8 (7.8)	4 (10.8)	12 (8.6)
筋肉痛	5 (5.4)	2 (20.0)	7 (6.9)	2 (5.4)	9 (6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (26.1)	2 (20.0)	26 (25.5)	14 (37.8)	40 (28.8)
口腔咽頭痛	6 (6.5)	1 (10.0)	7 (6.9)	7 (18.9)	14 (10.1)
呼吸困難	5 (5.4)	0	5 (4.9)	4 (10.8)	9 (6.5)
咳嗽	5 (5.4)	0	5 (4.9)	4 (10.8)	9 (6.5)
血液およびリンパ系障害	24 (26.1)	5 (50.0)	29 (28.4)	10 (27.0)	39 (28.1)
貧血	9 (9.8)	0	9 (8.8)	7 (18.9)	16 (11.5)
ブレイクスルー溶血	5 (5.4)	4 (40.0)	9 (8.8)	0	9 (6.5)
臨床検査	27 (29.3)	1 (10.0)	28 (27.5)	15 (40.5)	43 (30.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (7.6)	1 (10.0)	8 (7.8)	1 (2.7)	9 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.3)	1 (10.0)	5 (4.9)	2 (5.4)	7 (5.0)

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.2.1, Table 2.7.4.2.6.1

2.1.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象

2.1.3.1 ALXN-PNH-301 試験

Interim Safety Analysis Set 全体で、二重盲検期に発現した治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象を Table 13 に示す。なお、日本人集団での治験薬との関連性が否定できない有害事象は 5.1.3 項に示す。

Interim Safety Analysis Set 全体で二重盲検期に発現した PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 5%以上）は、ダニコパン群で「悪心」（7.0%）であり、プラセボ群で「悪心」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（各 6.9%）であった。

Table 13: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期で発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象（Interim Safety Analysis Set）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	**ダニコパン群 N = 57 n (%)**	**プラセボ群 N = 29 n (%)**
治験薬との関連性が否定できない有害事象発現患者数	12 (21.1)	8 (27.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	0
溶血	1 (1.8)	0
胃腸障害	5 (8.8)	3 (10.3)
悪心	4 (7.0)	2 (6.9)
下痢	1 (1.8)	0
嘔吐	1 (1.8)	0
便秘	1 (1.8)	0
膵炎	1 (1.8)	0
上腹部痛	0	1 (3.4)
変色吐物	1 (1.8)	0
消化不良	1 (1.8)	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.5)	0
発熱	2 (3.5)	0
肝胆道系障害	1 (1.8)	0
肝機能異常	1 (1.8)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (3.4)
陰部ヘルペス	0	1 (3.4)
歯肉炎	0	1 (3.4)
臨床検査	4 (7.0)	3 (10.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.5)	2 (6.9)
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	0
肝酵素上昇	1 (1.8)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (3.4)
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0
食欲減退	1 (1.8)	0
神経系障害	2 (3.5)	2 (6.9)
頭痛	2 (3.5)	0
浮動性めまい	0	1 (3.4)
傾眠	0	1 (3.4)
精神障害	1 (1.8)	0
不眠症	1 (1.8)	0
腎および尿路障害	1 (1.8)	1 (3.4)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ダニコパン群 N = 57 n (%)	プラセボ群 N = 29 n (%)
蛋白尿	1 (1.8)	0
血尿	0	1 (3.4)
ヘモグロビン尿	0	1 (3.4)
血管障害	2 (3.5)	0
高血圧	1 (1.8)	0
潮紅	1 (1.8)	0

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.6.1

2.1.3.2 併合解析

併合解析でのダニコパンとの関連性が否定できない有害事象を 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.4.1 に示す。

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）でのダニコパンとの関連性が否定できない PT 別の主な有害事象（発現割合 5%以上）は「悪心」（5.4%）であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団でのダニコパンとの関連性が否定できない PT 別の有害事象の発現割合はいずれも 5%未満であり、最も多く発現した事象は、「悪心」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「頭痛」（各 4.9%）、「発熱」（3.9%）であった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）で発現したダニコパンとの関連性が否定できない PT 別の有害事象の発現割合はいずれも 5%未満であり、最も多く発現した事象は「悪心」、「頭痛」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（各 3.6%）であった。

2.1.4 重症度別の有害事象

2.1.4.1 ALXN2040-PNH-301 試験

Interim Safety Analysis Set 全体で、二重盲検期に発現した Grade 2 以上のすべての有害事象の重症度別の発現状況を Table 14 に示す。なお、日本人集団での重症度別の有害事象は 5.1.4 項に示す。

Interim Safety Analysis Set 全体で二重盲検期に発現した PT 別の主な Grade 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は、ダニコパン群で「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（3 名、5.3%）であり、プラセボ群で「貧血」（2 名、6.9%）であった。Grade 4 の有害事象としてはダニコパン群の 1 名にのみ「膵炎」が発現した。両群ともに Grade 5 の有害事象は認められなかった。

Table 14: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期で発現した Grade 2 以上の有害事象（Interim Safety Analysis Set）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	**ダニコパン群 (N = 57) n (%)**			**プラセボ群 (N = 29) n (%)**	
	Grade 2	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 2**	**Grade 3**
有害事象発現患者	17 (29.8)	9 (15.8)	1 (1.8)	11 (37.9)	4 (13.8)
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	2 (3.5)	0	0	3 (10.3)
溶血	1 (1.8)	0	0	0	0
貧血	0	1 (1.8)	0	1 (3.4)	2 (6.9)
白血球減少症	0	1 (1.8)	0	0	0
好中球減少症	0	1 (1.8)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (3.4)
胃腸障害	3 (5.3)	0	1 (1.8)	3 (10.3)	0
下痢	0	0	0	1 (3.4)	0
嘔吐	1 (1.8)	0	0	0	0
膵炎	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0
上腹部痛	1 (1.8)	0	0	1 (3.4)	0
消化不良	1 (1.8)	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	2 (6.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	3 (10.3)	1 (3.4)
疲労	0	0	0	1 (3.4)	0
無力症	0	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)
肝胆道系障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
胆嚢炎	0	1 (1.8)	0	0	0
肝障害	1 (1.8)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (8.8)	1 (1.8)	0	6 (20.7)	0
COVID-19	0	1 (1.8)	0	0	0
尿路感染	1 (1.8)	0	0	1 (3.4)	0
ウイルス感染	2 (3.5)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (1.8)	0	0	0	0
上気道感染	1 (1.8)	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (3.4)	0
耳感染	0	0	0	2 (6.9)	0
歯肉炎	0	0	0	1 (3.4)	0
歯周炎	0	0	0	1 (3.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.3)	0	0	0	0
発熱性非溶血性輸血反応	1 (1.8)	0	0	0	0
処置後出血	1 (1.8)	0	0	0	0
胸椎骨折	1 (1.8)	0	0	0	0
臨床検査	2 (3.5)	6 (10.5)	0	3 (10.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.3)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.8)	0	2 (6.9)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
白血球数減少	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
血圧上昇	0	1 (1.8)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1.8)	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (1.8)	0	0	0	0
好中球数減少	0	1 (1.8)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (3.4)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ダニコパン群 (N = 57) n (%)			プラセボ群 (N = 29) n (%)	
	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 2	Grade 3
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (1.8)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.0)	0	0	0	0
四肢痛	1 (1.8)	0	0	0	0
筋肉痛	2 (3.5)	0	0	0	0
変形性関節症	1 (1.8)	0	0	0	0
神経系障害	2 (3.5)	0	0	2 (6.9)	0
頭痛	2 (3.5)	0	0	2 (6.9)	0
精神障害	1 (1.8)	0	0	1 (3.4)	0
不眠症	1 (1.8)	0	0	1 (3.4)	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (3.4)	0
着色尿	0	0	0	1 (3.4)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (3.4)	0
異汗性湿疹	0	0	0	1 (3.4)	0
血管障害	3 (5.3)	0	0	1 (3.4)	0
高血圧	3 (5.3)	0	0	1 (3.4)	0

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象の重症度は米国国立がん研究所の CTCAE version 5.0 を用いてグレード分類した。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.3.1

2.1.4.2 併合解析

併合解析での有害事象の重症度別の発現状況を 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.3.1 に示す。

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）で発現した PT 別の主な Grade 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「貧血」（各 4 名、4.3%）、「COVID-19」、「発熱」、「血中ビリルビン増加」、「ブレイクスルー溶血」、「好中球減少症」、「高ビリルビン血症」（各 2 名、2.2%）であった。Grade 4 の有害事象は 5 名（5.4%）で認められ、「血小板減少症」（2 名、2.2%）、「膵炎」、「肺出血」、「肺水腫」（各 1 名、1.1%）であった。Grade 5 の有害事象は認められなかった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団で発現した PT 別の主な Grade 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（5 名、4.9%）、「貧血」、「ブレイクスルー溶血」（各 4 名、3.9%）、「COVID-19」、「発熱」、「血中ビリルビン増加」、「好中球減少症」、「高ビリルビン血症」（各 2 名、2.0%）であった。また、Grade 4 の有害事象として、上述した PNH 集団（追加投与）で発現した事象に加えて、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 1 名に認められた。Grade 5 の有害事象は認められなかった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）で発現した PT 別の主な Grade 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「貧血」（各 5 名、3.6%）、「ブレイクスルー溶血」（4 名、2.9%）、「発熱」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」（各 3 名、2.2%）、「COVID-19」、「血中ビリルビン増加」、「好中球減少症」、「腎機能障害」、「高ビリルビン血症」（各 2 名、1.4%）であった。また、Grade 4 の有害事象としては上述した全 PNH 集団での事象以外に新たに発現したものはなかった。Grade 5 の有害事象は認められなかった。

2.1.5 ダニコパンの用量別の有害事象

2.1.5.1 併合解析

ダニコパンの用量別（100 mg TID、150 mg TID、200 mg TID）の有害事象として、併合解析の PNH 集団（追加投与）での発現状況を Table 15 に示す。ダニコパンの該当用量が投与されている期間に発現した有害事象を用量別に集計した。

PNH 集団（追加投与）でのダニコパンの 100 mg TID、150 mg TID、200 mg TID での有害事象の発現割合はそれぞれ 92.3%、74.7%、81.0%であった。また、SOC 別及び PT 別の有害事象の発現状況に用量依存的な傾向は認められなかった。

Table 15: 併合解析の PNH 集団（追加投与）でのダニコパンの用量別での有害事象の発現状況（全体で基本語での発現割合 5%以上）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	100 mg TID (N = 13)	150 mg TID (N = 91)	200 mg TID (N = 63)	Total (N = 92)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現患者数	12 (92.3)	68 (74.7)	51 (81.0)	84 (91.3)
感染症および寄生虫症	3 (23.1)	24 (26.4)	26 (41.3)	44 (47.8)
COVID-19	0	6 (6.6)	15 (23.8)	21 (22.8)
上気道感染	3 (23.1)	4 (4.4)	5 (7.9)	9 (9.8)
尿路感染	0	3 (3.3)	4 (6.3)	7 (7.6)
胃腸障害	6 (46.2)	25 (27.5)	17 (27.0)	42 (45.7)
下痢	1 (7.7)	7 (7.7)	7 (11.1)	13 (14.1)
悪心	2 (15.4)	6 (6.6)	4 (6.3)	12 (13.0)
腹痛	3 (23.1)	2 (2.2)	3 (4.8)	7 (7.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (46.2)	18 (19.8)	21 (33.3)	39 (42.4)
発熱	3 (23.1)	6 (6.6)	8 (12.7)	15 (16.3)
疲労	2 (15.4)	3 (3.3)	7 (11.1)	11 (12.0)
無力症	0	3 (3.3)	4 (6.3)	7 (7.6)
疼痛	0	3 (3.3)	2 (3.2)	5 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害	6 (46.2)	14 (15.4)	14 (22.2)	29 (31.5)
関節痛	4 (30.8)	5 (5.5)	3 (4.8)	11 (12.0)
四肢痛	2 (15.4)	4 (4.4)	3 (4.8)	8 (8.7)
背部痛	0	2 (2.2)	5 (7.9)	7 (7.6)
筋肉痛	1 (7.7)	3 (3.3)	1 (1.6)	5 (5.4)
臨床検査	5 (38.5)	13 (14.3)	11 (17.5)	27 (29.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (23.1)	4 (4.4)	0	7 (7.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (30.8)	11 (12.1)	12 (19.0)	24 (26.1)
口腔咽頭痛	1 (7.7)	3 (3.3)	2 (3.2)	6 (6.5)
咳嗽	0	2 (2.2)	3 (4.8)	5 (5.4)
呼吸困難	1 (7.7)	3 (3.3)	1 (1.6)	5 (5.4)
血液およびリンパ系障害	2 (15.4)	15 (16.5)	12 (19.0)	24 (26.1)
貧血	1 (7.7)	5 (5.5)	3 (4.8)	9 (9.8)
ブレイクスルー溶血	0	0	5 (7.9)	5 (5.4)
溶血	1 (7.7)	3 (3.3)	1 (1.6)	5 (5.4)
好中球減少症	0	4 (4.4)	1 (1.6)	5 (5.4)
血小板減少症	0	3 (3.3)	4 (6.3)	5 (5.4)
神経系障害	4 (30.8)	11 (12.1)	10 (15.9)	21 (22.8)
頭痛	3 (23.1)	9 (9.9)	8 (12.7)	17 (18.5)
浮動性めまい	1 (7.7)	2 (2.2)	2 (3.2)	5 (5.4)

注：投与された用量によって複数の用量別でカウントされる場合がある。同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.2.3

2.1.6 発現時期別の有害事象

2.1.6.1 併合解析

発現時期別の有害事象として、併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPG 患者を含む）での発現状況を Table 16 に示す。

全体として、有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現率の経時的な上昇は認められなかった。新たな有害事象の発現割合は投与開始後 12 週間が最も高く、投与期間が長くなるにつれて発現割合が大きく上昇する事象はみられなかった。

Table 16: 併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での発現時期別の有害事象の発現状況（全体で基本語での発現割合 5%以上）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	0～12 週 (N = 139)		> 12～24 週 (N = 119)		> 24～48 週 (N = 106)		> 48 週 (N = 78)		全期間 (N = 139)	
	n (%)	件数（発現率／100 人年）	n (%)	件数（発現率／100 人年）	n (%)	件数（発現率／100 人年）	n (%)	件数（発現率／100 人年）	n (%)	件数（発現率／100 人年）
総曝露期間（人年）	NA	29.9	NA	25.9	NA	42.4	NA	67.6	NA	165.7
有害事象発現数	108 (77.7)	456 (1527.5)	83 (69.7)	263 (1013.8)	69 (65.1)	241 (568.7)	54 (69.2)	258 (381.9)	129 (92.8)	1218 (735.0)
感染症および寄生虫症	35 (25.2)	45 (150.7)	27 (22.7)	34 (131.1)	30 (28.3)	43 (101.5)	29 (37.2)	44 (65.1)	73 (52.5)	166 (100.2)
COVID-19	2 (1.4)	2 (6.7)	2 (1.7)	2 (7.7)	10 (9.4)	10 (23.6)	7 (9.0)	7 (10.4)	21 (15.1)	21 (12.7)
上気道感染	10 (7.2)	11 (36.8)	5 (4.2)	6 (23.1)	6 (5.7)	6 (14.2)	8 (10.3)	8 (11.8)	18 (12.9)	31 (18.7)
尿路感染	4 (2.9)	4 (13.4)	1 (0.8)	1 (3.9)	0	0	5 (6.4)	7 (10.4)	10 (7.2)	12 (7.2)
胃腸炎	2 (1.4)	2 (6.7)	4 (3.4)	5 (19.3)	4 (3.8)	4 (9.4)	3 (3.8)	3 (4.4)	9 (6.5)	14 (8.4)
上咽頭炎	4 (2.9)	5 (16.7)	1 (0.8)	1 (3.9)	5 (4.7)	6 (14.2)	2 (2.6)	2 (3.0)	7 (5.0)	14 (8.4)
咽頭炎	3 (2.2)	3 (10.0)	2 (1.7)	2 (7.7)	1 (0.9)	1 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.5)	7 (5.0)	7 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (22.3)	51 (170.8)	29 (24.4)	41 (158.1)	28 (26.4)	39 (92.0)	17 (21.8)	32 (47.4)	66 (47.5)	163 (98.4)
発熱	8 (5.8)	11 (36.8)	9 (7.6)	14 (54.0)	11 (10.4)	13 (30.7)	9 (11.5)	12 (17.8)	30 (21.6)	50 (30.2)
疲労	9 (6.5)	10 (33.5)	6 (5.0)	6 (23.1)	5 (4.7)	5 (11.8)	3 (3.8)	3 (4.4)	17 (12.2)	24 (14.5)
末梢性浮腫	6 (4.3)	10 (33.5)	4 (3.4)	4 (15.4)	5 (4.7)	5 (11.8)	2 (2.6)	2 (3.0)	13 (9.4)	21 (12.7)
無力症	3 (2.2)	4 (13.4)	4 (3.4)	4 (15.4)	5 (4.7)	6 (14.2)	2 (2.6)	2 (3.0)	11 (7.9)	16 (9.7)
疼痛	2 (1.4)	2 (6.7)	1 (0.8)	1 (3.9)	2 (1.9)	2 (4.7)	3 (3.8)	3 (4.4)	8 (5.8)	8 (4.8)
胃腸障害	42 (30.2)	76 (254.6)	21 (17.6)	32 (123.4)	13 (12.3)	21 (49.6)	19 (24.4)	26 (38.5)	65 (46.8)	155 (93.5)
下痢	11 (7.9)	12 (40.2)	12 (10.1)	14 (54.0)	3 (2.8)	3 (7.1)	2 (2.6)	2 (3.0)	23 (16.5)	31 (18.7)
悪心	13 (9.4)	15 (50.2)	4 (3.4)	4 (15.4)	4 (3.8)	5 (11.8)	2 (2.6)	2 (3.0)	20 (14.4)	26 (15.7)
嘔吐	6 (4.3)	7 (23.4)	4 (3.4)	4 (15.4)	3 (2.8)	3 (7.1)	2 (2.6)	2 (3.0)	13 (9.4)	16 (9.7)
腹痛	6 (4.3)	7 (23.4)	2 (1.7)	2 (7.7)	3 (2.8)	4 (9.4)	1 (1.3)	1 (1.5)	11 (7.9)	14 (8.4)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	0～12 週 (N = 139)		> 12～24 週 (N = 119)		> 24～48 週 (N = 106)		> 48 週 (N = 78)		全期間 (N = 139)	
	n (%)	件数（発現率／100 人年）	n (%)	件数（発現率／100 人年）	n (%)	件数（発現率／100 人年）	n (%)	件数（発現率／100 人年）	n (%)	件数（発現率／100 人年）
筋骨格系および結合組織障害	29 (20.9)	39 (130.6)	16 (13.4)	21 (81.0)	14 (13.2)	25 (59.0)	12 (15.4)	17 (25.2)	46 (33.1)	102 (61.5)
関節痛	11 (7.9)	12 (40.2)	1 (0.8)	1 (3.9)	2 (1.9)	2 (4.7)	2 (2.6)	2 (3.0)	14 (10.1)	17 (10.3)
背部痛	3 (2.2)	3 (10.0)	3 (2.5)	3 (11.6)	4 (3.8)	5 (11.8)	2 (2.6)	2 (3.0)	12 (8.6)	13 (7.8)
四肢痛	4 (2.9)	4 (13.4)	1 (0.8)	1 (3.9)	8 (7.5)	9 (21.2)	1 (1.3)	1 (1.5)	12 (8.6)	15 (9.1)
筋肉痛	6 (4.3)	7 (23.4)	2 (1.7)	3 (11.6)	0	0	3 (3.8)	3 (4.4)	9 (6.5)	13 (7.8)
神経系障害	27 (19.4)	42 (140.7)	16 (13.4)	20 (77.1)	6 (5.7)	8 (18.9)	14 (17.9)	20 (29.6)	44 (31.7)	90 (54.3)
頭痛	19 (13.7)	25 (83.7)	9 (7.6)	13 (50.1)	3 (2.8)	3 (7.1)	9 (11.5)	9 (13.3)	31 (22.3)	50 (30.2)
浮動性めまい	6 (4.3)	7 (23.4)	3 (2.5)	3 (11.6)	1 (0.9)	1 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.5)	11 (7.9)	12 (7.2)
臨床検査	20 (14.4)	47 (157.4)	15 (12.6)	22 (84.8)	14 (13.2)	17 (40.1)	7 (9.0)	10 (14.8)	43 (30.9)	96 (57.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.0)	9 (30.1)	1 (0.8)	1 (3.9)	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	9 (6.5)	11 (6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.6)	5 (16.7)	2 (1.7)	2 (7.7)	0	0	0	0	7 (5.0)	7 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (13.7)	29 (97.1)	13 (10.9)	16 (61.7)	10 (9.4)	13 (30.7)	11 (14.1)	18 (26.6)	40 (28.8)	76 (45.9)
口腔咽頭痛	7 (5.0)	7 (23.4)	3 (2.5)	3 (11.6)	3 (2.8)	3 (7.1)	4 (5.1)	4 (5.9)	14 (10.1)	17 (10.3)
咳嗽	3 (2.2)	4 (13.4)	2 (1.7)	2 (7.7)	1 (0.9)	1 (2.4)	3 (3.8)	3 (4.4)	9 (6.5)	10 (6.0)
呼吸困難	1 (0.7)	1 (3.3)	4 (3.4)	4 (15.4)	2 (1.9)	2 (4.7)	3 (3.8)	3 (4.4)	9 (6.5)	10 (6.0)
血液およびリンパ系障害	18 (12.9)	23 (77.0)	9 (7.6)	11 (42.4)	9 (8.5)	19 (44.8)	11 (14.1)	20 (29.6)	39 (28.1)	73 (44.0)
貧血	6 (4.3)	6 (20.1)	4 (3.4)	4 (15.4)	3 (2.8)	4 (9.4)	3 (3.8)	3 (4.4)	16 (11.5)	17 (10.3)
ブレイクスルー溶血	1 (0.7)	2 (6.7)	2 (1.7)	2 (7.7)	3 (2.8)	3 (7.1)	4 (5.1)	6 (8.9)	9 (6.5)	13 (7.8)

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象の発現率は、［発現件数］/100 人年と定義し、曝露期間で調整した。ダニコパンの最終投与後に発現した有害事象は最終投与日に発現した事象として解析した。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
略語：NA＝ 該当せず
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.2.2

2.1.7 死亡

2.1.7.1 ALXN2040-PNH-301 試験

ALXN2040-PNH-301 試験で死亡は認められなかった（Table 9）。

2.1.7.2 併合解析

併合解析でも死亡は認められなかった（Table 10）。

2.1.8 その他の重篤な有害事象

2.1.8.1 ALXN2040-PNH-301 試験

Interim Safety Analysis Set 全体で二重盲検期に発現したすべての重篤な有害事象を Table 17 に示す。なお、日本人集団での重篤な有害事象は 5.1.5 項に示す。

Interim Safety Analysis Set 全体で、二重盲検期のダニコパン群、プラセボ群に認められた重篤な有害事象はいずれも各 1 名での発現であった。

Table 17: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での重篤な有害事象の発現状況（Interim Safety Analysis Set）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ダニコパン群 N = 57	プラセボ群 N = 29
	n (%)	n (%)
有害事象発現患者数	3 (5.3)	2 (6.9)
血液およびリンパ系障害	0	1 (3.4)
貧血	0	1 (3.4)
胃腸障害	1 (1.8)	1 (3.4)
膵炎	1 (1.8)	0
腹痛	0	1 (3.4)
肝胆道系障害	1 (1.8)	0
胆嚢炎	1 (1.8)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	0
COVID-19	1 (1.8)	0
臨床検査	1 (1.8)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	0
神経系障害	0	1 (3.4)
頭痛	0	1 (3.4)

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.10.1

2.1.8.2 併合解析

併合解析で発現したすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 18 に示す。また、PNH 集団（追加投与）での用量別のすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 19 に示す。さらに、本申請時に進行中であった PNH 患者対象のすべての試験では、各試験のデータカットオフ以降、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに安全性データベースに入力された重篤な有害事象のデータも追加で Table 20 に示す。

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）で発現した PT 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「COVID-

19」、「発熱」、「膵炎」（各 2 名、2.2%）であった。

また、ダニコパンの用量別（100 mg TID、150 mg TID、200 mg TID）での重篤な有害事象として各用量で認められた PT 別の事象は、「膵炎」（150 mg TID で 2 名）、「COVID-19」（200 mg TID で 2 名）を除き、いずれも各 1 名のみの発現であった。

なお、本申請時に進行中であった PNH 患者対象試験では、各試験のデータカットオフ以降 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに重篤な有害事象が 9 名に発現しており、いずれも ALXN2040-PNH-301 試験の患者であった。

<u>全 PNH 集団</u>

全 PNH 集団で発現した PT 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「発熱」、「ブレイクスルー溶血」（各 3 名、2.9%）、「COVID-19」、「膵炎」（各 2 名、2.0%）であった。

<u>全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）</u>

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）で発現した PT 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「発熱」（4 名、2.9%）、「ブレイクスルー溶血」（3 名、2.2%）、「COVID-19」、「膵炎」（各 2 名、1.4%）であった。

Table 18: 併合解析での重篤な有害事象の発現状況

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	**PNH 集団 （追加投与） (N = 92)**	**PNH 集団 （単独投与） (N = 10)**	**全 PNH 集団 (N = 102)**	**C3G/IC- MPGN 集団 (N = 37)**	**全患者 集団 (N = 139)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
有害事象発現患者数	21 (22.8)	4 (40.0)	25 (24.5)	5 (13.5)	30 (21.6)
感染症および寄生虫症	6 (6.5)	3 (30.0)	9 (8.8)	1 (2.7)	10 (7.2)
COVID-19	2 (2.2)	0	2 (2.0)	0	2 (1.4)
COVID-19 肺炎	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
膀胱炎	0	1 (10.0)	1 (1.0)	0	1 (0.7)
医療機器関連感染	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃腸炎	0	1 (10.0)	1 (1.0)	0	1 (0.7)
伝染性単核症	0	1 (10.0)	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺炎	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎盂腎炎	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ライノウイルス感染	0	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ウイルス性気管気管支炎	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.3)	1 (10.0)	5 (4.9)	1 (2.7)	6 (4.3)
発熱	2 (2.2)	1 (10.0)	3 (2.9)	1 (2.7)	4 (2.9)
疾患進行	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ステントグラフトエンドリーク	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	3 (3.3)	2 (20.0)	5 (4.9)	0	5 (3.6)
ブレイクスルー溶血	1 (1.1)	2 (20.0)	3 (2.9)	0	3 (2.2)
発熱性好中球減少症	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
溶血	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃腸障害	4 (4.3)	0	4 (3.9)	0	4 (2.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	PNH 集団 （追加投与） (N = 92)	PNH 集団 （単独投与） (N = 10)	全 PNH 集団 (N = 102)	C3G/IC- MPGN 集団 (N = 37)	全患者 集団 (N = 139)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
膵炎	2 (2.2)	0	2 (2.0)	0	2 (1.4)
下痢	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
デュラフォア血管奇形	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
臨床検査	3 (3.3)	1 (10.0)	4 (3.9)	0	4 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	1 (1.0)	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
体温上昇	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ヘモグロビン減少	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	1 (1.1)	0	1 (1.0)	2 (5.4)	3 (2.2)
急性腎障害	0	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
ヘモグロビン尿	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎機能障害	0	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
心臓障害	1 (1.1)	0	1 (1.0)	1 (2.7)	2 (1.4)
心房細動	0	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
心嚢液貯留	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
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）	2 (2.2)	0	2 (2.0)	0	2 (1.4)
浸潤性乳管癌	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
シュワン細胞腫	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
神経系障害	1 (1.1)	0	1 (1.0)	1 (2.7)	2 (1.4)
頭痛	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
失神寸前の状態	0	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.2)	0	2 (2.0)	0	2 (1.4)
肺塞栓症	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺出血	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺水腫	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
回転性めまい	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胆嚢炎	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.5.1

Table 19: 併合解析の PNH 集団（追加投与）でのダニコパンの用量別での重篤な有害事象の発現状況

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	100 mg TID (N = 13)	150 mg TID (N = 91)	200 mg TID (N = 63)	Total (N = 92)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現患者数	2 (15.4)	9 (9.9)	12 (19.0)	21 (22.8)
感染症および寄生虫症	0	3 (3.3)	4 (6.3)	6 (6.5)
COVID-19	0	0	2 (3.2)	2 (2.2)
COVID-19 肺炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
医療機器関連感染	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
肺炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
腎盂腎炎	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
ウイルス性気管気管支炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
胃腸障害	0	2 (2.2)	2 (3.2)	4 (4.3)
膵炎	0	2 (2.2)	0	2 (2.2)
下痢	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
デュラフォア血管奇形	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)	1 (1.1)	2 (3.2)	4 (4.3)
発熱	1 (7.7)	0	1 (1.6)	2 (2.2)
疾患進行	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
ステントグラフトエンドリーク	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (4.8)	3 (3.3)
ブレイクスルー溶血	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
溶血	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
臨床検査	0	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (3.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
体温上昇	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
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	0	2 (3.2)	2 (2.2)
浸潤性乳管癌	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
シュワン細胞腫	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7)	0	1 (1.6)	2 (2.2)
肺塞栓症	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
肺出血	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
肺水腫	1 (7.7)	0	0	1 (1.1)
心臓障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
心嚢液貯留	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
回転性めまい	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
肝胆道系障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
胆嚢炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
神経系障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
頭痛	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
腎および尿路障害	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
ヘモグロビン尿	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)

注：投与された用量によって複数の用量別でカウントされる場合がある。同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.5.3

Table 20: 各試験のデータカットオフ以降に安全性データベースから得られた重篤な有害事象（進行中の PNH 患者対象試験）

試験番号	患者番号	基本語	初回投与日から発現日までの日数(日)	重篤性の基準	治験担当医による治験薬との関連性評価	転帰
ALXN2040-PNH-301 試験	[redacted]	体温上昇 関節痛	421 421	入院を要する 入院を要する	関連なし 関連なし	回復 回復
ALXN2040-PNH-301 試験	[redacted]	大腿骨骨折	113	入院を要する	関連なし	回復
ALXN2040-PNH-301 試験	[redacted]	出血性素因	511	入院を要する	関連なし	回復
ALXN2040-PNH-301 試験	[redacted][a]	好中球減少性敗血症	547	入院を要する	関連なし	回復
ALXN2040-PNH-301 試験	[redacted]	溶血	不明	入院を要する	関連なし	回復
ALXN2040-PNH-301 試験	[redacted]	COVID-19 上腹部痛	489 512	入院を要する 入院を要する	関連なし 関連なし	回復 未回復
ALXN2040-PNH-301 試験	[redacted]	胆嚢炎	156	入院を要する	関連なし	回復
ALXN2040-PNH-301 試験	[redacted]	発熱	不明	入院を要する	関連なし	回復
ALXN2040-PNH-301 試験	[redacted]	肺炎	192	入院を要する	関連なし	未回復

[a] 治験担当医師からは病因として再生不良性貧血及び A 型インフルエンザ感染の病歴が報告された。
重篤な有害事象の追加データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.3 項 ALXN2040 SAE Study LL ([redacted] 20[redacted]–[redacted] 20[redacted]) Run date [redacted] 20[redacted]

2.1.9 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.9.1 ALXN2040-PNH-301 試験

Interim Safety Analysis Set 全体で二重盲検期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 21 に示す。なお、日本人集団での治験薬の投与中止に至った有害事象は 5.1.6 項に示す。

Interim Safety Analysis Set 全体で、二重盲検期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダニコパン群では「膵炎」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「肝酵素上昇」（各 1 名、1.8%）であり、プラセボ群では「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（1 名、3.4%）であった。

Table 21: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（Interim Safety Analysis Set）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ダニコパン群 N = 57	プラセボ群 N = 29
	n (%)	n (%)
有害事象発現患者数	3 (5.3)	1 (3.4)
胃腸障害	1 (1.8)	0
膵炎	1 (1.8)	0
臨床検査	3 (5.3)	1 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1 (3.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	0
肝酵素上昇	1 (1.8)	0

MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.15.1

2.1.9.2 併合解析

併合解析での治験薬の投与／試験中止に至った有害事象の発現状況を Table 22 に示す。また、PNH 集団（追加投与）での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を用量別に Table 23 に示す。なお、ダニコパンが単独投与された PNH 患者対象試験及び C3G/IC-MPGN 患者対象試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象ではなく、試験の中止に至った有害事象が記録された。

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）での治験薬の投与中止に至った有害事象として、上述した ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期で発現した事象以外に「肝機能異常」、「肺水腫」（各 1 名、1.1%）が認められた。

また、ダニコパンの用量別（100 mg TID、150 mg TID、200 mg TID）での治験薬の投与中止に至った有害事象として各用量で認められた PT 別の事象は、いずれも各 1 名のみの発現であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団では、上述した PNH 集団（追加投与）で発現した事象に加えて、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「ブレイクスルー溶血」が各 1 名に発現した。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）では、上述した全 PNH 集団で発現した事象に加えて、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「急性腎障害」が各 1 名に発現した。

Table 22: 併合解析で治験薬の投与／試験中止に至った有害事象の発現状況

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	PNH 集団 （追加投与） (N = 92)	PNH 集団 （単独投与） (N = 10)	全 PNH 集団 (N = 102)	C3G/IC- MPGN 集団 (N = 37)	全患者集団 (N = 139)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現患者数	5 (5.4)	1 (10.0)	6 (5.9)	2 (5.4)	8 (5.8)
臨床検査	3 (3.3)	1 (10.0)	4 (3.9)	1 (2.7)	5 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (10.0)	2 (2.0)	0	2 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (10.0)	2 (2.0)	0	2 (1.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
肝酵素上昇	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (10.0)	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ブレイクスルー溶血	0	1 (10.0)	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃腸障害	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
膵炎	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝機能異常	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
急性腎障害	0	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺水腫	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.10.4

Table 23: PNH 集団（追加投与）での用量別での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	100 mg TID (N = 13)	150 mg TID (N = 91)	200 mg TID (N = 63)	Total (N = 92)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現患者数	1 (7.7)	3 (3.3)	1 (1.6)	5 (5.4)
臨床検査	0	3 (3.3)	0	3 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
肝酵素上昇	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
胃腸障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
膵炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
肝機能異常	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7)	0	0	1 (1.1)
肺水腫	1 (7.7)	0	0	1 (1.1)

注：投与された用量によって複数の用量別でカウントされる場合がある。同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.9.3

2.1.10 器官別又は症候群別の有害事象

器官別又は症候群別の有害事象として、注目すべき有害事象、及び PNH 患者で発現した「溶血」の有害事象を評価することとした。

2.1.10.1 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、「髄膜炎菌感染症」及び「肝酵素上昇」を評価した。「髄膜炎菌感染症」は、ダニコパンの作用機序に加えて、髄膜炎菌感染症のリスクを有する C5 阻害薬にダニコパンを追加投与する際のリスクを考慮して設定した。また、「肝酵素上昇」は、健康被験者対象の反復投与用量漸増試験（ACH471-002 試験）の最大用量コホートの投与完了後に、2 名に「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が認められたことから設定した。

注目すべき有害事象を特定するため、以下の包括的な検索を用い、当該検索に該当した事象を注目すべき有害事象として評価した。

- 髄膜炎菌感染症：MedDRA PT「髄膜炎菌性菌血症」、「髄膜炎菌性髄膜炎」、「髄膜炎菌感染」、「髄膜炎菌性敗血症」、「髄膜炎菌性心臓炎」、「髄膜炎菌性脳炎」、「髄膜炎菌性心内膜炎」、「髄膜炎菌性心筋炎」、「髄膜炎菌性視神経炎」及び「髄膜炎菌性心膜炎」
- 肝酵素上昇：MedDRA 標準検索式「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（狭域）」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」

2.1.10.1.1 ALXN2040-PNH-301 試験

髄膜炎菌感染症

Interim Safety Analysis Set 全体のデータカットオフ時点までの二重盲検期で、注目すべき有害事象としての「髄膜炎菌感染症」は認められなかった（Table 9）。

肝酵素上昇

Interim Safety Analysis Set 全体の二重盲検期で、注目すべき有害事象としての「肝酵素上昇」は、ダニコパン群 14.0%、プラセボ群 10.3%に発現した（Table 9）。

ダニコパン群での「肝酵素上昇」の内訳は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（5.3%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」（各 3.5%）、「肝機能異常」、「肝障害」、「肝酵素上昇」（各 1.8%）であり、プラセボ群での「肝酵素上昇」の内訳は「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（10.3%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（3.4%）であった（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.17.1）。

2.1.10.1.2 併合解析

髄膜炎菌感染症

併合解析で、注目すべき有害事象「髄膜炎菌感染症」は認められなかった（Table 10）。

肝酵素上昇

併合解析での注目すべき有害事象「肝酵素上昇」の発現状況を Table 24 に示す。

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）で、注目すべき有害事象「肝酵素上昇」の発現割合は 21.7%であった。主な PT 別の事象（発現割合 3%以上）は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（7.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（4.3%）、「血中ビリルビン増加」、「肝機能異常」、「高ビリルビン血症」（各 3.3%）であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団で、注目すべき有害事象「肝酵素上昇」の発現割合は 20.6%であった。主な PT 別の事象（発現割合 3%以上）は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（7.8%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（4.9%）であった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）で、注目すべき有害事象「肝酵素上昇」の発現割合は 17.3%であった。主な PT 別の事象（発現割合 3%以上）は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（6.5%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（5.0%）であった。

Table 24: 併合解析での注目すべき有害事象「肝酵素上昇」の発現状況

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	PNH 集団 （追加投与） (N = 92)	PNH 集団 （単独投与） (N = 10)	全 PNH 集団 (N = 102)	C3G/IC- MPGN 集団 (N = 37)	全患者集団 (N = 139)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現患者数	20 (21.7)	1 (10.0)	21 (20.6)	3 (8.1)	24 (17.3)
臨床検査	13 (14.1)	1 (10.0)	14 (13.7)	3 (8.1)	17 (12.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (7.6)	1 (10.0)	8 (7.8)	1 (2.7)	9 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.3)	1 (10.0)	5 (4.9)	2 (5.4)	7 (5.0)
血中ビリルビン増加	3 (3.3)	0	3 (2.9)	0	3 (2.2)
肝酵素上昇	1 (1.1)	0	1 (1.0)	1 (2.7)	2 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	0	1 (1.0)	1 (2.7)	2 (1.4)
肝胆道系障害	8 (8.7)	0	8 (7.8)	0	8 (5.8)
肝機能異常	3 (3.3)	0	3 (2.9)	0	3 (2.2)
高ビリルビン血症	3 (3.3)	0	3 (2.9)	0	3 (2.2)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	PNH 集団 （追加投与） (N = 92)	PNH 集団 （単独投与） (N = 10)	全 PNH 集団 (N = 102)	C3G/IC- MPGN 集団 (N = 37)	全患者集団 (N = 139)
肝障害	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
門脈拡張	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.7.1.1

2.1.10.2 PNH 患者で発現した「溶血」の有害事象

2.1.10.2.1 ALXN2040-PNH-301 試験

ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期では、ダニコパン群の 2 名に「溶血」が発現した（個々の詳細は以下参照）。発現した 2 名の患者の乳酸脱水素酵素（LDH）は基準値上限の 1.5 倍を超えず、治験薬の投与は継続された。また、これらの患者には C5 阻害薬としてラブリズマブが投与されていた。なお、プラセボ群で「溶血」は認められなかった（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Listing 16.2.4.8.2, Listing 16.2.7.1.1, Listing 16.2.8.1.1, Listing 16.2.5.4; Table 14.3.1.3.2.3.1）。

- 「溶血」（非重篤）発現時の LDH は基準値上限（範囲：135～281 U/L）の 1.2 倍であった。本事象は消失し、治験薬と関連ありと判断された。
- 「溶血」（非重篤）発現時の LDH は基準値上限（範囲：135～281 U/L）の 1.2 倍であった。本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

ダニコパン継続投与期では、3 名に「溶血」が発現したが（個々の詳細は以下参照）、いずれもダニコパンの投与は継続された。また、これらの患者には C5 阻害薬としてラブリズマブが投与されていた（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Listing 16.2.4.8.2, Listing 16.2.7.1.1, Listing 16.2.8.1.1, Listing 16.2.5.4; Table 14.3.1.3.2.3.2）。

- 「溶血」（重篤）発現時の LDH は正常であった。当該患者は事象発現前後に輸血を受けた。本事象は 1 日後に消失し、治験薬と関連なしと判断された（詳細は 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Section 14.3.3 参照）。
- 「ブレイクスルー溶血」（非重篤）発現時の LDH は基準値上限（範囲：135～330 U/L）の 1.9 倍であった。本事象は 14 日後に消失し、治験薬と関連なしと判断された。
- 「ブレイクスルー溶血」（非重篤）発現時の LDH は基準値上限（範囲：135～281 U/L）の 1.2 倍であった。当該患者は二重盲検期にも「溶血」（非重篤、関連なし）を発現しており 2 回目の発現であった。2 回目の発現前後に輸血を受けた。本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

延長投与期では、3 名に「溶血」が発現したが（個々の詳細は以下参照）、いずれもダニコパンの投与は継続された。これらの患者には C5 阻害薬としてラブリズマブ又はエクリズマブが投与されていた（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Listing 16.2.4.8.2, Listing 16.2.7.1.1, Listing 16.2.8.1.1, Listing 16.2.5.4; Table 14.3.1.3.2.3.3）。

- 「ブレイクスルー溶血」（非重篤）発現時の LDH は基準値上限（範囲：135～281 U/L）の 2.2 倍であった。また、本事象と同時期に「発熱」、「COVID-19」を認めた。「ブレイクスルー溶血」は消失し、治験薬と関連なしと判断された。
- 「ブレイクスルー溶血」（非重篤）発現時の LDH は基準値上限（範囲：135～281 U/L）の 1.5 倍であった。本事象は発現日の翌日に消失し、治験薬と関連はなしと判断された。

- 「溶血」（非重篤）発現時の LDH は基準値上限（範囲：135～330 U/L）の 1.3 倍であった。本事象は 31 日後に消失した（後遺症あり）。治験薬との関連なしと判断された。

2.1.10.2.2 ACH471-101 試験

ACH-101 試験の 2 名に「溶血」が発現した（個々の詳細は以下参照）。いずれの患者もエクリズマブが投与されていた（5.3.5.2 項 ACH471-101 Interim CSR Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.8.3.2, Listing 16.2.4.5）。

- 「溶血」（非重篤）発現時の LDH は正常であった。本事象は 1 ヵ月後に消失し、治験薬と関連なしと判断された。
- 「ブレイクスルー溶血」（重篤）発現時の LDH は基準値上限（範囲：0～249 U/L）の 2.0 倍であった。当該患者は本事象の発現後に輸血を受けた。本事象は 6 日後に消失し、治験薬と関連なしと判断された（詳細は 5.3.5.2 項 ACH471-101 Interim CSR Section 14.3.3 参照）。

2.1.10.2.3 ACH471-100 試験

ACH471-100 試験では 2 名に「溶血」が発現したが（個々の詳細は以下参照）、いずれも治験薬の投与は継続された（5.3.5.2 項 ACH471-100 CSR Amendment 1.0 Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.8.3.2, Listing 16.2.4.5）。

- 「ブレイクスルー溶血」（非重篤）が発現し、20 日後に重篤と判断された。本事象発現時の LDH は基準値上限（範囲：0～249.6 U/L）の 2.3 倍～6.5 倍であった。治験薬の漸減を開始し、溶血に対するレスキュー薬としてエクリズマブを週 1 回投与した。本事象は軽快しており、治験薬との因果関係は、発現時は関連なし、重篤な事象となった時点では関連あるかもしれないと判断された（詳細は 5.3.5.2 項 ACH471-100 CSR Amendment 1.0 Section 14.3.3 参照）。
- 「溶血」（非重篤）が発現し、4 日後に 2 回目の事象が発現した。事象発現前後の LDH はそれぞれ基準値上限（範囲：0～249.6 U/L）の 2.4 倍及び 3.4 倍であった。いずれの事象も消失し、治験薬と関連なしと判断された。

2.1.10.2.4 ACH471-103 試験

ACH471-103 試験では 3 名に「溶血」が発現したが（個々の詳細は以下参照）、いずれも治験薬の投与は継続された（5.3.5.2 項 ACH471-103 CSR Listing 16.2.7.1; Listing 16.2.8.3.2, Listing 16.2.4.5）。

- 「ブレイクスルー溶血」が 1～2 ヵ月間隔で 4 件発現した（いずれも非重篤）。事象発現前後の LDH は基準値上限（範囲：120～250 U/L）の 1.3 倍～3.9 倍の範囲であった。,の 3 件は消失し、最後の 1 件は未消失であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
- 「ブレイクスルー溶血」（非重篤）発現前後の LDH は基準値上限（範囲：120～250 U/L）の 1.5 倍及び 2.4 倍であった。当該患者は本事象発現中に輸血を受けた。本事象は 23 日後に消失し、治験薬と関連なしと判断された。
- 「ブレイクスルー溶血」（重篤）発現時の LDH は基準値上限（範囲：120～250 U/L）の 5.1 倍であった。当該患者は本事象発現中に輸血を受けた。本事象は 12 日後に消失し、治験薬と関連なしと判断された。（詳細は 5.3.5.2 項 ACH471-103 CSR Section 14.3.3 参照）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

ALXN2040-PNH-301 試験で、重篤な有害事象を発現した患者の詳細を M2.7.6-18 項に記載する。併合解析に含まれる PNH 患者及び C3G/IC-MPGN 患者を対象とした試験、並びに臨床薬理試験の被験者を対象とした試験の重篤な有害事象発現患者（被験者）での個別症例の詳細は各治験総括報告書 Section 14.3.3 に示した。

3　臨床検査値の評価

臨床検査値は、ALXN2040-PNH-301 試験及び併合解析の結果を用いて評価した。

3.1　ALXN2040-PNH-301 試験

臨床検査値の安全性評価

二重盲検期で認められた血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査での検査値異常（ベースライン時の基準値内から高値又は低値への変化）のほとんどに臨床的な意味は認められなかった。変化の多くは一過性で、次の来院までに基準値内に回復した（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Section 5.2.2.1 及び Section 5.2.2.2）。

臨床検査値異常に基づく肝毒性の評価

全体として、二重盲検期では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の平均値はベースライン値付近を維持し、ダニコパン群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Section 5.2.2.3）。

二重盲検期での治験薬開始後に認められた、ALT 値上昇を以下に示す（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Section 5.2.2.3 及び ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.4.4.1.1）。

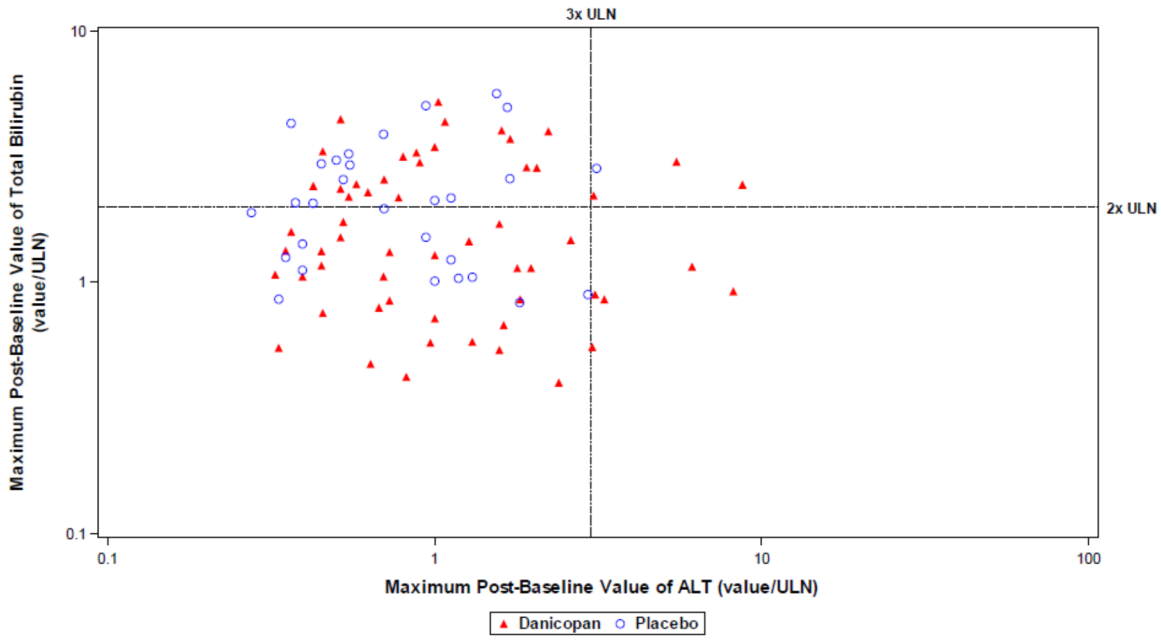
治験薬投与開始後に ALT 最高値が基準値上限の 3 倍を超えた患者の割合は、ダニコパン群 14.0%（8/57 名）、プラセボ群 3.4%（1/29 名）であった。ダニコパン群での内訳は基準値上限の 5 倍以下が 5 名、5 倍超～8 倍以下が 1 名、8 倍超が 2 名であった。また、治験薬投与開始後に ALT 値が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超を示した患者はダニコパン群、プラセボ群で各 1 名に認められた。ダニコパン群の患者の経過を以下に示す。

- 二重盲検期にダニコパン群で ALT 値が基準値上限の 3 倍を超え、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超えた患者が 1 名認められた。しかし、当該患者の総ビリルビンのベースライン値は既に基準値上限の 2.5 倍を超えており、治験薬投与開始後に低下した。Week 2 時点で総ビリルビン値は基準値上限の 2.2 倍に低下する一方、ALT 値は基準値上限の 2.8 倍（ベースライン時）から 3.1 倍へと推移した。これらの変動は有害事象としては報告されなかった。治験薬の投与は継続され、その後検査値は基準値範囲内に低下した。これらの臨床検査値は Hy’s Law criteria には該当しないと判断された。

また、重篤な薬剤誘発性の肝毒性（DISH）を評価するため、ALT 値及び総ビリルビン値を用いて安全性の追加解析を実施した。二重盲検期のダニコパン群及びプラセボ群での ALT 最高値と総ビリルビン最高値の関係を示した DISH 評価（eDISH）散布図を Figure 1 に、ベースライン値で補正した eDISH（mDISH）散布図を Figure 2 に示す。

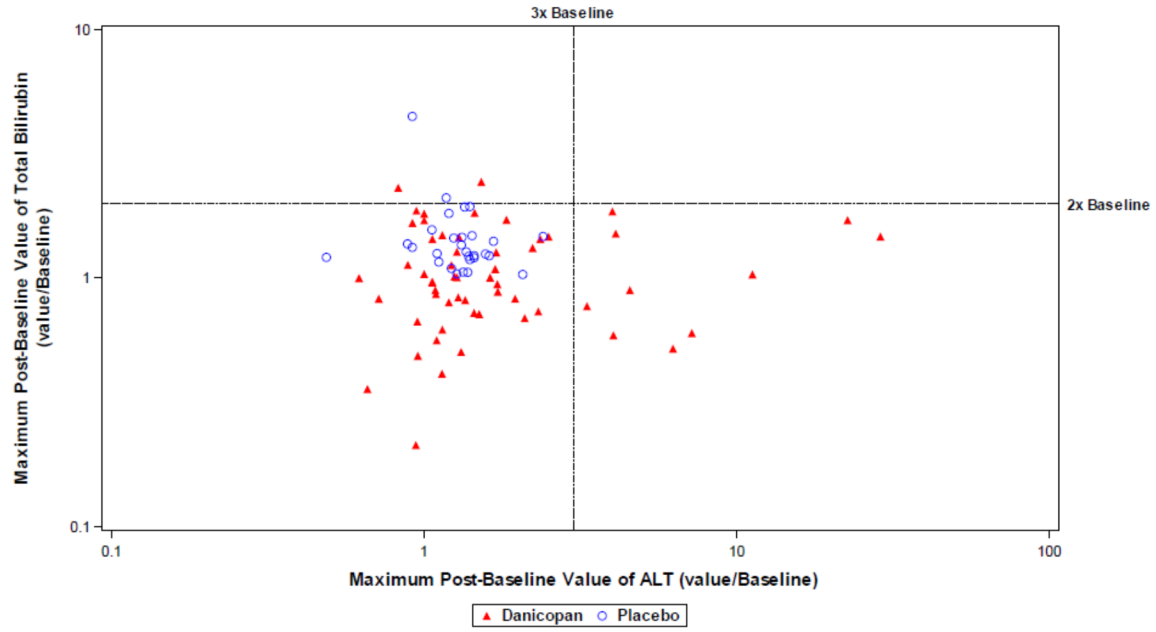
ベースライン値で補正した mDISH 散布図では、いずれの投与群も右上部にプロットされた患者はおらず、Hy’s Law criteria に該当する患者はいなかった。

Figure 1: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での ALT 最高値と総ビリルビン最高値の関係を示した eDISH 散布図



注：ベースライン値はダニコパン初回投与前で欠測のない直近の測定値とした。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.3.4.3.1

Figure 2: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での ALT 最高値と総ビリルビン最高値の関係を示した mDISH 散布図



注：ベースライン値はダニコパン初回投与前で欠測のない直近の測定値とした。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.3.4.4.1

3.2 併合解析

3.2.1 臨床検査値及びその変化の推移

併合解析での臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査）及びベースラインからの変化量を 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.3.1.1、ISS Table 2.7.4.3.1.2、ISS Table 2.7.4.3.3.1.3 に示す。また、併合解析での ALT の平均値の推移を、5.3.5.3 項 ISS Figure 2.7.4.3.3（全解析対象集団別）、ISS Figure 2.7.4.3.6（全 PNH 集団 vs C3G/IC-MPGN 集団）、ISS Figure 2.7.4.3.9（PNH 集団［追加投与］ vs PNH 集団［単独投与］）にそれぞれ示す。

ベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある異常又は傾向は認められなかった。

3.2.2 臨床検査値異常

臨床検査値の安全性評価

併合解析での臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査）のベースラインから投与後の各来院時点までのシフトテーブルを 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.3.2.1、ISS Table 2.7.4.3.2.2、ISS Table 2.7.4.3.3.2.3 に示す。

併合解析での血液生化学的検査、血液学的検査及び血液凝固検査で認められた検査値異常のほとんどに、臨床的な意味は認められなかった。また、解析対象集団間での臨床検査値異常にも大きな差は認められなかった。

臨床検査値異常に基づく肝毒性の評価

併合解析での肝酵素上昇に関する臨床検査値異常の程度別の発現状況を Table 25 に示す。有害事象として報告された肝酵素上昇は 2.1.10.1.2 項に示した。

PNH 集団（追加投与）

治験薬投与開始後に ALT 最高値が基準値上限の 3 倍を超えた患者が 14 名（15.2%）に認められ、その内訳は基準値上限の 5 倍以下が 7 名、5 倍超～8 倍以下が 4 名、8 倍超が 3 名であった。

また、治験薬投与開始後に ALT 値が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超、かつアルカリホスファターゼ値が基準値上限の 2 倍未満を示した患者が 3 名（3.3%）に認められ、いずれも ALXN2040-PNH-301 試験の患者であった。当該 3 名の経過を以下に示す。なお、3 名で認められた事象はいずれも Hy's Law criteria には該当しないと判断されている（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Section 5.2.2.3）。

- ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期に 2 名で ALT 及び総ビリルビンの上昇が認められた。1 名は 3.1 項に記載した。もう 1 名はダニコパンの投与中止後に基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン値の上昇が認められたため、3.1 項には含まれていない。当該患者は、中止来院時の ALT 値が基準値上限の 5 倍を超え、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超えていた。当該患者の総ビリルビンのベースライン値は基準値上限の 1.5 倍であった。ALT 値の上昇は Week 6 から始まり、ALT 値は基準値上限の 3.4 倍、総ビリルビン値は基準値上限の 1.5 倍であった。その後、「膵炎」、「高ビリルビン血症」と診断され、ダニコパンの投与は中止された。（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Section 14.3.3 narrative #26）。
- ALXN2040-PNH-301 試験の延長投与期に 1 名で ALT 値が基準値上限の 8 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超を認めた。プラセボ群からダニコパン投与に移行した患者で、総ビリルビンのベースライン値が既に基準値上限の 1.4 倍を超えていた。骨髄異形成症候群の治療ため、シクロスポリン投与を再開した Week 24 に ALT は最高値を示した。Week

26 の ALT 値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値、総ビリルビン値、LDH 値はそれぞれ基準値上限の 8.5 倍、4.2 倍、2.5 倍、1.2 倍であった。総ビリルビンの最高値はベースライン値の 2 倍未満であった（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Listing 16.2.8.2.1）。これらの検査値異常は、治験薬の投与中止に至った有害事象「肝機能異常」として報告された（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Section 14.3.3 narrative #16）。

全 PNH 集団

治験薬投与開始後の ALT 最高値が基準値上限の 3 倍を超えた患者は 15 名（14.7%）であり、その内訳は、基準値上限の 5 倍以下が 7 名、5 倍超～8 倍以下が 4 名、8 倍超が 4 名であった。

ALT 値上昇が認められた 15 名には、上述した PNH 集団（追加投与）の 14 名に加えて PNH 集団（単独投与）の 1 名が含まれる。当該 1 名では ALT 値が基準値上限の 8 倍を超えたが、総ビリルビン値は基準値上限の 2 倍以下であった。当該患者では重篤な有害事象として「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「ブレイクスルー溶血」が報告された。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

治験薬投与開始後の ALT 最高値が基準値上限の 3 倍を超えた患者は 15 名（10.8%）であり、いずれも PNH 患者であった。

Table 25: 併合解析での肝酵素上昇に関する臨床検査値異常の発現状況

	PNH 集団（追加投与）(N = 92)	PNH 集団（単独投与）(N = 10)	全 PNH 集団 (N = 102)	C3G/IC-MPGN 集団 (N = 37)	全患者集団 (N = 139)
ALT、n (%)					
> 3 × ULN	14 (15.2)	1 (10.0)	15 (14.7)	0	15 (10.8)
> 5 × ULN	7 (7.6)	1 (10.0)	8 (7.8)	0	8 (5.8)
> 8 × ULN	3 (3.3)	1 (10.0)	4 (3.9)	0	4 (2.9)
AST、n (%)					
> 3 × ULN	5 (5.4)	4 (40.0)	9 (8.8)	2 (5.4)	11 (7.9)
> 5 × ULN	1 (1.1)	2 (20.0)	3 (2.9)	1 (2.7)	4 (2.9)
> 8 × ULN	0	1 (10.0)	1 (1.0)	1 (2.7)	2 (1.4)
ALT > 3 × ULN、総ビリルビン > 2 × ULN、n (%)	3 (3.3)	0	3 (2.9)	0	3 (2.2)
ALT > 3 × ULN, 総ビリルビン > 2 × ULN, ALP < 2 × ULN、n (%)	3 (3.3)	0	3 (2.9)	0	3 (2.2)

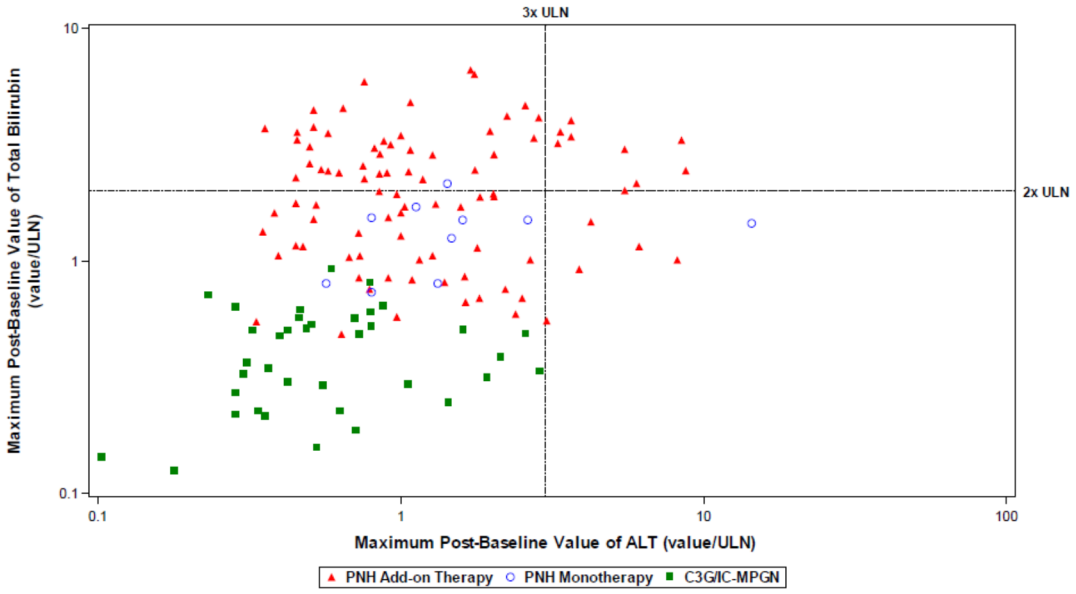
略語：ALP＝ アルカリホスファターゼ；ULN＝ 基準値上限
Source: 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.3.3.1

DISH を評価するために、ALT 値及び総ビリルビン値を用いて安全性の追加解析を実施した。全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）全体での ALT 最高値と総ビリルビン最高値の関係を示した eDISH 散布図を Figure 3 に、ベースライン値で補正した mDISH 散布図を Figure 4 に示す。

mDISH 散布図（Figure 4）では、右上部に 6 名がプロットされ、6 名中 3 名は PNH 集団（追加投与）、1 名は PNH 集団（単独投与）、2 名は C3G/IC-MPGN 集団であった。PNH 集団（追加投与）の 3 名では基準値上限の 3 倍を超える ALT 値の上昇が認められたが、ダニコパンの投与中に回復し、また、ALT が最高値を示した際の総ビリルビン値はベースライン値の 2 倍未満であった。PNH 集団（単独投与）の 1 名は、「ブレイクスルー溶血」に関連した ALT 値上昇であった。C3G/IC-MPGN 集団の 2 名ではベースライン値の 2 倍以上の ALT 値上昇が認められたが、eDISH では基

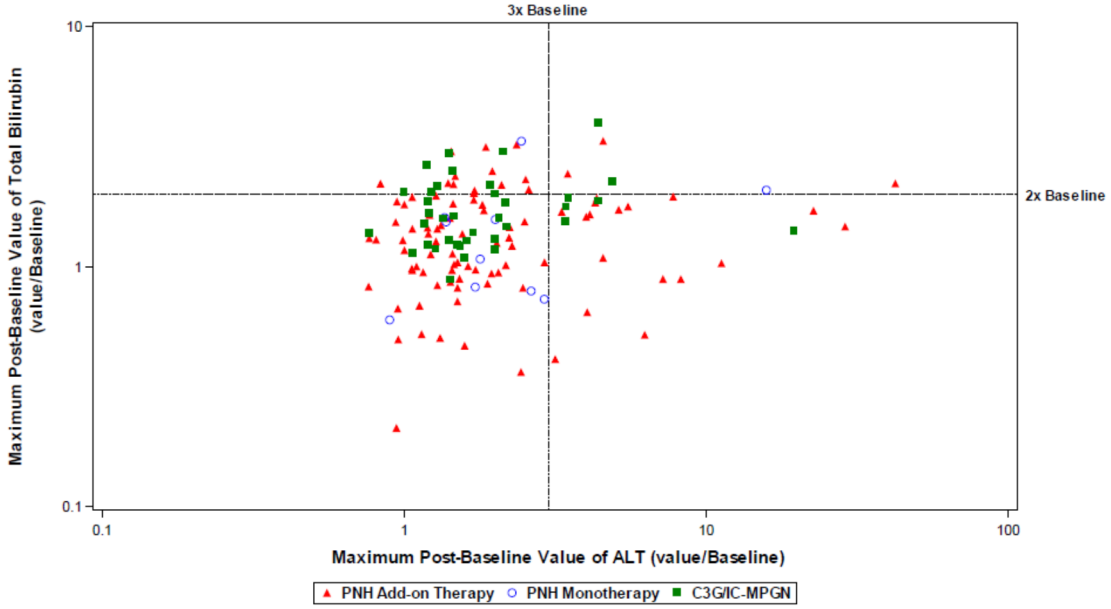
準値上限の 3 倍には満たなかった。したがって、いずれの患者も Hy's Law criteria には該当しなかった。

Figure 3: ALT 最高値と総ビリルビン最高値の関係を示す eDISH 散布図（併合解析）



略語：ULN＝ 基準値上限
PNH Add-on Therapy＝PNH 集団（併用投与）；PNH Monotherapy＝PNH 集団（単独投与）、C3G/IC-MPGN＝C3G/IC-MPGN 集団
Source: 5.3.5.3 項 ISS Figure 2.7.4.3.10

Figure 4: ALT 最高値と総ビリルビン最高値の関係を示す mDISH 散布図（併合解析）



略語：ULN＝ 基準値上限
PNH Add-on Therapy＝PNH 集団（併用投与）；PNH Monotherapy＝PNH 集団（単独投与）；C3G/IC-MPGN＝C3G/IC-MPGN 集団
Source: 5.3.5.3 項 ISS Figure 2.7.4.3.11

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目は、各試験で評価することとし、併合解析では評価しなかった。

ALXN2040-PNH-301 試験で、バイタルサイン、心電図（ECG）及び身体的所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Section 5.2.3）。

また、その他の PNH 患者対象の ACH471-101 試験、ACH471-100 試験及び ACH471-103 試験、C3G/IC-MPGN 患者対象の ACH471-201 試験、ACH471-204 試験及び ACH471-205 試験でも、バイタルサイン、身体的所見及び ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　日本人 PNH 患者での安全性

本項では ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での日本人集団での安全性の要約を示す。ALXN2040-PNH-301 試験の日本人集団での内訳、治験薬の曝露状況、人口統計学的特性及びその他特性は、それぞれ 1.2.1 項、1.2.1 項、1.3.1 項に示した。

5.1.1　有害事象の概要

ALXN2040-PNH-301 試験の日本人集団（ダニコパン群：8 名、プラセボ群：4 名）で、二重盲検期に発現した有害事象の概要を Table 26 に示す。

日本人集団の二重盲検期での有害事象の発現割合はダニコパン群で 50.0%、プラセボ群で 25.0%であり、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合はダニコパン群で 25.0%、プラセボ群で 0%であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡はいずれの群でも認められなかった。

Table 26:　ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での有害事象の発現状況の概要（日本人集団）

	ダニコパン群 N = 8	プラセボ群 N = 4
	n (%)	n (%)
有害事象	4 (50.0)	1 (25.0)
重篤な有害事象	0	0
死亡	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬との関連性が否定できない有害事象	2 (25.0)	0
重症度別の有害事象		
Grade 1	3 (37.5)	1 (25.0)
Grade 2	2 (25.0)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
注目すべき有害事象		
髄膜炎菌感染症	0	0
肝酵素上昇	1 (12.5)	0

Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.1.1.J

5.1.2　比較的よくみられる有害事象

ALXN2040-PNH-301 試験の日本人集団で、二重盲検期に発現した有害事象を Table 27 に示す。

日本人集団で二重盲検期に発現した SOC 別の主な有害事象（発現患者数 2 名以上）はダニコパン群で「胃腸障害」（2 名、25.0%）であり、プラセボ群では 2 名以上に発現した SOC 別の有害事象はなかった。

日本人集団で二重盲検期に発現した PT 別の有害事象は、いずれも各 1 名のみの発現であった。

Table 27: ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期での有害事象の発現状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ダニコパン群 (N = 8) n (%)	プラセボ群 (N = 4) n (%)
有害事象発現患者数	4 (50.0)	1 (25.0)
胃腸障害	2 (25.0)	0
唾液腺痛	1 (12.5)	0
口内炎	1 (12.5)	0
肝胆道系障害	1 (12.5)	0
肝機能異常	1 (12.5)	0
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0
副鼻腔炎	1 (12.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	0
発熱性非溶血性輸血反応	1 (12.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (25.0)
湿疹	0	1 (25.0)
血管障害	1 (12.5)	0
高血圧	1 (12.5)	0

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件としてカウントした。有害事象名は MedDRA/J version 25.1 を用いて表示した。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.2.2.1.J

5.1.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象

ALXN2040-PNH-301 試験の日本人集団で、二重盲検期に発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象を 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.6.1.J に示す。

日本人集団で二重盲検期に発現した PT 別の治験薬との関連性が否定できない有害事象は、ダニコパン群で「肝機能異常」、「高血圧」（各 1 名、12.5%）であり、プラセボ群では認められなかった。

5.1.4 重症度別の有害事象

ALXN2040-PNH-301 試験の日本人集団で、二重盲検期に発現した重症度別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.3.1.J に示す。

日本人集団の二重盲検期では、ダニコパン群、プラセボ群ともに Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

5.1.5 その他重篤な有害事象

ALXN2040-PNH-301 試験の日本人集団では、二重盲検期に重篤な有害事象は発現しなかった（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.10.1.J）。

5.1.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

ALXN2040-PNH-301 試験の日本人集団では、二重盲検期に治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.1 項 ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.15.1.J）。

5.1.7 注目すべき有害事象

ALXN2040-PNH-301 試験の日本人集団では、二重盲検期に注目すべき有害事象としての「髄膜炎菌感染症」は認められず、「肝酵素上昇」はダニコパン群の 1 名に発現した（5.3.5.1 項 ALXN2040-

PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.3.1.3.17.1.J)。

5.1.8 長期投与での安全性

ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期、ダニコパン継続投与期及び延長投与期を含め、データカットオフ時点までに発現した日本人集団での有害事象の状況は M2.7.6-18 項に示した。

日本人集団で、ダニコパンの投与期間が長くなることに伴う新たな安全性上の懸念は認められなかった。

5.1.9 日本人集団での安全性のまとめ

ALXN2040-PNH-301 試験の日本人集団での有害事象の発現状況は、Interim Safety Analysis Set 全体と類似しており、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

5.2 内因性要因

内因性要因として、併合解析のデータを用いて、有害事象（すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象）の発現割合に対する年齢、性別、人種、地域の影響を検討した。併合解析での年齢、性別、人種、地域別の有害事象のサブグループ解析の結果を 5.3.5.3 項 ISS Table 2.7.4.2.1.2 に示すとともに、本項では患者数が最も多い全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での結果を記載する。

また、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者へのダニコパン投与の影響は、臨床薬理試験（ACH471-009 試験及び ACH471-012 試験）の結果を用いて検討した。

5.2.1.1 年齢

併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での年齢別の患者数は、18 歳未満 8 名（5.8%）、18～64 歳 107 名（77.0%）、65～74 歳 15 名（10.8%）、75～84 歳 9 名（6.5%）であった（Table 8）。年齢層間で有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。また、注目すべき有害事象「肝酵素上昇」の発現割合は、18～64 歳で 15.0%（16 名）、65～74 歳で 20.0%（3 名）、75～84 歳で 22.2%（2 名）であった。

5.2.1.2 性別

併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での性別の患者数は、女性が 76 名（54.7%）、男性が 63 名（45.3%）であった（Table 8）。男女間で有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。

5.2.1.3 人種別

併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での人種別の患者数は、アジア人が 36 名（25.9%）、白人が 82 名（59.0%）、その他が 21 名（15.1%）であった（Table 8）。人種間での有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。

5.2.1.4 地域別

併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での地域別患者数は、アジア太平洋が 41

名（29.5%）、欧州が 61 名（43.9%）、北米及びラテンアメリカが 37 名（26.6%）であった（Table 8）。地域間での有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。

5.2.2 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者へのダニコパン投与

5.2.2.1 腎機能障害を有する患者

重度の腎機能障害者及び腎機能正常者を対象にダニコパン 200 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する ACH471-009 試験を実施した。その結果、重度の腎機能障害者に対するダニコパン 200 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。重度の腎機能障害者で元々想定される臨床検査パラメータ（血中の尿素窒素及びクレアチニン）の異常を除き、安全性プロファイルは腎機能正常者と類似していた（M2.7.6-5 項［ACH471-009 試験］参照）。

5.2.2.2 肝機能障害を有する患者

中等度の肝機能障害者及び肝機能正常者を対象にダニコパン 200 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する ACH471-012 試験を実施した。その結果、中等度の肝機能障害者に対するダニコパン 200 mg 単回経口投与の忍容性は良好で、本試験で有害事象は報告されなかった。本試験の結果から、中等度の肝機能障害者では、ダニコパン 200 mg 単回経口投与での臨床検査結果、バイタルサイン、身体的所見及び ECG に影響を及ぼさないと考えられた。なお、重度の肝機能障害者を対象とした臨床試験は実施していない（M2.7.6-8 項［ACH471-012 試験］参照）。

5.3 外因性要因

外因性要因として食事の影響を検討した。

5.3.1 食事の影響

食事の影響に関する検討結果は M2.7.2-3.5.5 項に示した。

5.4 薬物相互作用

薬物相互作用に関する検討結果は M2.7.2-3.5.6 項に示した。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦を対象としたダニコパンの試験は実施していない。

5.5.1 妊娠

動物実験では、生殖毒性に関する直接的又は間接的な有害作用は認められなかった。

ACH471-011 試験の 1 名で、ダニコパン 400～800 mg 投与後に有害事象として「妊娠」（非重篤）が報告され、治験中止に至った。当該患者では、重篤な有害事象として「自然流産」（治験薬との関連なし）が報告された。これらの「妊娠」及び「自然流産」と治験薬との関連性は否定されており（それぞれ関連なし及びおそらく関連なしと判断）、ダニコパンの安全性上の懸念とは判断されていない（M2.7.6-7 項［ACH471-011 試験］参照）。

5.5.2 授乳

動物実験による PD 及び毒性データでは、ダニコパン又はダニコパン代謝物の乳汁中への移行が示されている。新生児／乳児へのリスクは否定できないため、授乳による発育及び健康上の利益と患者に対する臨床上の必要性とを考慮して、授乳の継続又は中止を検討すること。

5.5.3 生殖

ダニコパンのヒトの生殖に及ぼす影響は検討していない。動物実験では、治療用量で生殖に影響を及ぼす可能性は示されていない。

5.6 過量投与

健康被験者を対象とした ACH471-002 試験で、ダニコパンを最大 1200 mg で単回投与及び最大 800 mg 1 日 2 回（BID）で反復投与した結果、ダニコパン 500 mg BID、800 mg BID が投与された 2 名で投与中止後に ALT 値上昇が認められた。いずれも一過性の変動で、肝機能異常は認められず、無処置で回復した（5.10.1 項及び M2.7.6-2 項［ACH471-002 試験］参照）。

過量投与によりアミノトランスフェラーゼ及びその他の肝機能検査値が上昇する可能性があり、検査値が上昇した際には一般的な対症療法の実施を推奨する。ダニコパンが透析で除去できるか否かは明らかではない。

5.7 薬物乱用

これまでに実施されたダニコパンの試験で薬物乱用は報告されていない。

5.8 離脱症状及び反跳現象

ダニコパンの離脱症状及び反跳現象に及ぼす影響は評価していない。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作又は精神機能の障害に及ぼすダニコパンの影響は検討していない。薬剤カテゴリーとして自動車運転及び機械操作に及ぼす影響、並びに精神機能の障害に関して予想されるリスクはない。

5.10 その他臨床試験でのダニコパンの安全性

5.10.1 臨床薬理試験

本項では、健康被験者、若しくは腎障害又は肝障害を有する患者を対象にダニコパンを投与した 14 の臨床薬理試験の安全性データを試験別に示す。安全性評価項目は、有害事象、死亡、重篤な有害事象、試験の中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体所見（一部試験を除く）であった。

各臨床薬理試験の概要、被験者の内訳、治験薬の曝露状況、人口統計学的特性の要約を Table 28 に、安全性の結果の要約を Table 29 に示し、各試験の詳細は M2.7.6 項に示す。

いずれの臨床薬理試験でもダニコパンの忍容性は良好であった。臨床薬理試験で発現した有害事象の大部分は軽度であり、治験担当医師によって治験薬との関連なしと判断された。臨床薬理試験でダニコパンが投与された 364 名のうち、重篤な有害事象として 3 名（ACH471-001 試験、

ACH471-002 試験、ACH471-011 試験の各 1 名）にそれぞれ「心房細動」、「転位骨折」、「自然流産」が発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、試験の中止に至った有害事象として 2 名（ACH471-011 試験、ACH471-014 試験の各 1 名）に「妊娠」、「クレアチンホスホキナーゼ増加」が発現し、このうち「クレアチンホスホキナーゼ増加」は治験薬と関連ありと判断された。また、いずれの臨床薬理試験でも死亡は認められなかった。

臨床検査値の評価では臨床的に意味のある所見は認められなかった。ダニコパン投与後に認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常はわずかであった。検査値異常はすべて一過性であり、無処置で回復した。なお、ACH471-002 試験で肝酵素上昇が発現したため、すべての臨床試験で肝酵素上昇をモニタリングすることとした。ACH471-002 試験では、コホート 3（ダニコパン 800 mg BID）の 1 名で Grade 3 のトリグリセリド上昇、並びに Grade 4 の ALT 値上昇及び AST 値上昇が認められた。また、コホート 2（ダニコパン 500 mg BID）の 1 名で Grade 3 の ALT 値上昇が認められた。

完了したいずれの臨床薬理試験でもバイタルサイン、身体所見及び ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった

Table 28: 各臨床薬理試験の要約

試験番号 進行状況	要約
健康被験者を対象とした試験	
ACH471-001 試験 完了	**標題：** 健康被験者を対象にダニコパンの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する単回漸増投与試験 **試験デザインの概要：** 本試験は、健康被験者を対象にダニコパンの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する単回漸増用量、ランダム化、二重盲検試験であった。被験者にはダニコパン LFC（200、600、1200［絶食下又は摂食条件下］又は 2400 mg）又はプラセボを単回投与した。 **対象集団：** 計 44 名の健康被験者が登録された（実薬群 30 名、プラセボ群 14 名）。女性はプラセボ群にランダム割付けされた 1 名で、残りの被験者はすべて男性であった。平均年齢は実薬群で 25.8 歳（範囲：21.0～35.9 歳）、プラセボ群で 29.2 歳（範囲：21.2～54.2 歳）であった。多くの被験者は白人（実薬群 56.7%、プラセボ群 85.7%）で非ヒスパニック又は非ラテン系（実薬群 93.3%、プラセボ群 92.9%）であった。 **曝露量：** 計 30 名にダニコパンを投与した：グループ 1（200 mg［6 名］）、グループ 2（600 mg［6 名］）、グループ 3（1200 mg［6 名］）、グループ 4（2400 mg［6 名］）、グループ 5（1200 mg［6 名］）。14 名にプラセボを投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン及び ECG を指標に評価した。
ACH471-002 試験 完了	**標題：** 健康被験者を対象にダニコパンの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する反復漸増用量試験 **試験デザインの概要：** 本試験は健康被験者を対象にダニコパンの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する反復漸増用量、ランダム化、二重盲検試験であった。被験者にはダニコパン LFC（200、500 又は 800 mg）若しくはプラセボを 14 日間 BID 投与、又はダニコパン LFC（75 mg）若しくはプラセボを 7 日間 TID 投与した。 **対象集団：**

試験番号 進行状況	要約
	計 45 名の健康被験者が登録された（実薬群 31 名、プラセボ群 14 名）。全被験者が男性であった。平均年齢は 30.1 歳（範囲：25.1～49.9 歳）であった。過半数の被験者は白人（62.2%）であり、ほとんどの被験者が非ヒスパニック又は非ラテン系（93.3%）であった。 **曝露量：** 計 31 名にダニコパンを投与し（200 mg［8 名］、500 mg［7 名］、800 mg［8 名］又は 75 mg［8 名］を単回投与）、14 名にプラセボを投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン及び ECG を指標に評価した。
ACH471-005 試験 完了	**標題：** 健康男性被験者を対象とした ^{14}C-ダニコパンの第 1 相、オープンラベル、単回投与、ADME 試験 **試験デザインの概要：** 本試験は、約 100 µCi の ^{14}C を含む ^{14}C-ダニコパンを 150 mg の用量で健康男性被験者に単回経口投与したときの放射能の ADME を評価するオープンラベル試験であった。 **対象集団：** 計 8 名の健康男性被験者が登録された。平均年齢は 44 歳（範囲：33～50 歳）であった。白人が 4 名（50%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 名（37.5%）、混血が 1 名（12.5%）であった。全被験者が非ヒスパニック又は非ラテン系であった。 **曝露量：** 全 8 名に ^{14}C-ダニコパン 150 mg を単回投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。
ACH471-006 試験 完了	**標題：** 健康被験者を対象にダニコパン LFC に対するダニコパン錠剤及びソフトゲルカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相試験 **試験デザインの概要：** 本試験はダニコパンの相対的バイオアベイラビリティを評価するランダム化、クロスオーバー（3 期又は 2 期）、オープンラベル試験であった。計 26 名の健康被験者が 2 つのグループに登録された。グループ 1 では 3 期クロスオーバーデザインとし、18 名にダニコパン 800 mg を 3 回単回投与（絶食下で LFC、摂食条件下で錠剤、及び絶食下で錠剤）した。グループ 2 では 2 期クロスオーバーデザインとし、8 名にダニコパン 800 mg を 2 回単回投与（絶食下で LFC 及び絶食下でソフトゲルカプセル剤）した。 **対象集団：** 計 26 名の健康被験者が登録された。平均年齢は 25.0 歳（範囲：19.4～47.3 歳）であった。被験者はすべて男性で、ほとんどが非ヒスパニック又は非ラテン系（84.6%）であり、16 名（61.5%）が白人であった。 **曝露量：** グループ 1 及び 2 の全被験者にダニコパン 800 mg を治験実施計画書どおりに投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン及び ECG を指標に評価した。
ACH471-010 試験 完了	**標題：** 健康被験者を対象にダニコパンとミダゾラム、フェキソフェナジン及びミコフェノール酸モフェチルとの潜在的な薬物相互作用を検討する第 1 相 3 パート試験 **試験デザインの概要：** 本試験は 3 パートから成り、各パートは健康被験者を対象としたオープンラベル、固定順序、2 投与試験であった。パート 1 の第 1 期では Day 1 にミダゾラム 2 mg を投与、第 2 期では Day 1～4 にダニコパン 150 mg を TID 投与し、Day 4 の朝にミダゾラム 2 mg をダニコパンとともに投与した。パート 2 の第 1 期では Day 1 にフェキソフェナジン 180 mg を投与、第 2 期では Day 1～6 にダニコパン 150 mg を TID 投与し、Day 4 の朝に

試験番号 進行状況	要約
	フェキソフェナジン 180 mg をダニコパンとともに投与した。パート 3 の第 1 期では Day 1 にミコフェノール酸モフェチル 1 g を投与、第 2 期では Day 1～6 にダニコパン 150 mg を TID 投与し、Day 4 の朝にミコフェノール酸モフェチル 1 g をダニコパンとともに投与した。 **対象集団：** 計 35 名の健康被験者が登録された。平均年齢は 27.5 歳（範囲：18～58 歳）であった。被験者はすべて男性で、ほとんどが非ヒスパニック又は非ラテン系（94%）であり、過半数（60%）が白人であった。 **曝露量：** パート 1 では登録された全 11 名にダニコパン 150 mg を治験実施計画書どおりに投与した。パート 2 では登録された全 12 名にダニコパン 150 mg を治験実施計画書どおりに投与した。パート 3 では登録された 12 名のうち 11 名にダニコパン 150 mg を治験実施計画書どおりに投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。
ACH471-011 試験 完了	**標題：** 健康被験者を対象に改良放出プロトタイプ製剤を投与したときのダニコパンの PK プロファイルを評価する第 1 相試験 **試験デザインの概要：** 本試験は、4 種類のダニコパン（最大 800 mg）改良放出プロトタイプ製剤を単回投与する、単一施設、オープンラベル、非ランダム化、固定順序、PK 試験であった。 **対象集団：** 計 14 名の被験者が登録された。平均年齢は 38.4 歳（範囲：21～55 歳）であった。被験者の大部分は女性（71.4%）で、白人（85.7%）であった。 **曝露量：** 絶食下でプロトタイプ 1（ダニコパン 400 mg）を全 14 名（100.0%）に、絶食下でプロトタイプ 2（ダニコパン 400 mg）を 13 名（92.9%）に、絶食下でプロトタイプ 3（ダニコパン 800 mg）を 13 名（92.9%）に、摂食条件下でプロトタイプ 2（ダニコパン 400 mg）を 12 名（85.7%）に投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。
ACH471-013 試験 完了	**標題：** 健康成人被験者を対象にダニコパンの QT 間隔に対する影響を評価する単回漸増投与、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照試験 **試験デザインの概要：** 本試験は、健康成人被験者を対象にダニコパンの QT 間隔に対する影響を評価する QTc、単一施設、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、2 群（投与群及び対照群）、並行群間比較試験であった。被験者に 400、800 及び 1200 mg のダニコパンをモキシフロキサシンと同じ外観のプラセボとともに固定された投与順序どおりに単回投与、又はダニコパンと同じ外観のプラセボをモキシフロキサシン 400 mg 若しくはモキシフロキサシンと同じ外観のプラセボとともに固定された投与順序どおりに単回投与した。 **対象集団：** 計 33 名が登録された（ダニコパン投与群 9 名、対照群 24 名）。平均年齢は 37.3 歳（範囲：18～55 歳）であった。被験者の大部分が男性（79%）、白人（82%）又はヒスパニック又はラテン系（70%）であった。 **曝露量：** 9 名が投与群に割り付けられ、ダニコパン 400 mg（投与 A）、800 mg（投与 B）及び 1200 mg（投与 C）すべてを治験実施計画書どおりに投与順序 ABC で投与された。24 名が対照群に割り付けられ、そのうちの 21 名は治験実施計画書どおりに対照となる全投与を受け、残り 3 名はダニコパンと同じ外観のプラセボ＋モキシフロキサシンと同じ外観

試験番号 進行状況	要約
	のプラセボ投与、及びダニコパンと同じ外観のプラセボ＋モキシフロキサシン 400 mg 投与の 2 つの投与のみを受けた。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。
ACH471-014 試験 完了	**標題：** 健康成人被験者を対象にダニコパンとシクロスポリン、タクロリムス、制酸薬及びオメプラゾールとの薬物相互作用の可能性を評価する第 1 相 3 パート試験 **試験デザインの概要：** 本試験は 3 パートから成る薬物相互作用、単一施設試験であり、各パートは健康成人を対象としたオープンラベル、固定順序、2 期試験であった。パート 1、パート 2 及びパート 3 は同時に実施した。パート 1 では、第 1 期の Day 1 にシクロスポリン 300 mg を投与し、第 2 期の Day 1～7 にダニコパン 200 mg を TID 投与、Day 5 にシクロスポリン 300 mg を投与した。パート 2 では、第 1 期の Day 1 にタクロリムス 2 mg を投与し、第 2 期の Day 1～10 にダニコパン 200 mg を TID 投与、Day 5 にタクロリムス 2 mg を投与した。パート 3 では、第 1 期の Day 1～4 にダニコパン 200 mg を TID 投与、Day 5 にダニコパン 200 mg＋炭酸カルシウム 1000 mg 又は水酸化アルミニウム 200 mg／水酸化マグネシウム 200 mg／シメチコン 25 mg を投与し、第 2 期の Day 1～4 にオメプラゾール 40 mg を QD 投与、Day 5～8 にオメプラゾール 40 mg を QD 投与＋ダニコパン 200 mg を TID 投与した。 **対象集団：** 計 72 名が登録された（シクロスポリン群 14 名、タクロリムス群 28 名、制酸薬及びオメプラゾール群 30 名）。被験者の大部分は男性（90%）及び白人（88%）で、過半数がヒスパニック又はラテン系（61%）であった。 **曝露量：** パート 1 では、全 14 名に治験薬全用量を治験実施計画書どおりに投与した。パート 2 では、28 名中 27 名に治験薬全用量を治験実施計画書どおりに投与し、1 名には第 1 期にタクロリムス 2 mg を 1 回、第 2 期にダニコパン 200 mg を 9 回投与した。パート 3 では、30 名中 28 名に治験薬全用量を治験実施計画書どおりに投与し、1 名には第 1 期でダニコパン 200 mg を 12 回投与し、他の 1 名には第 1 期でダニコパン 200 mg を 13 回＋炭酸カルシウム 1000 mg を 1 回投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。
ACH471-016 試験 完了	**標題：** 食事及び年齢がダニコパンの PK に及ぼす影響を評価する 2 パート、オープンラベル、第 1 相試験 **試験デザインの概要：** 本試験は 2 パート、オープンラベル試験であった。パート 1 は健康若年成人被験者を対象に食事の影響を評価するランダム化、2 投与順序、2 期クロスオーバー、単回投与試験であり、パート 2 は健康高齢被験者を対象とした 1 期、単回投与、PK 試験であった。パート 1 では、高脂肪・高カロリー食摂食条件下でダニコパン 200 mg 投与及び絶食下でダニコパン 200 mg 投与を実施した。パート 2 では、中脂肪食摂食条件下でダニコパン 200 mg 投与を実施した。 **対象集団：** 計 25 名が登録された（パート 1 が 18 名、パート 2 が 7 名）。パート 1 では、平均年齢が 35.1 歳（範囲：19～55 歳）であり、被験者の大部分は男性（78%）及び白人（89%）で、過半数がヒスパニック又はラテン系（67%）であった。パート 2 では、平均年齢が 70.1 歳（範囲：66～78 歳）であり、全被験者が男性及び白人であった。被験者の大部分が非ヒスパニック又は非ラテン系（86%）であった。 **曝露量：** パート 1 では、18 名中 16 名に治験薬全用量を治験実施計画書どおりに投与し、1 名には摂食条件下でのみダニコパンを投与し、他の 1 名には絶食条件下でのみダニコパンを投与した。パート 2 では、全被験者に治験薬全用量を治験実施計画書どおりに投与した。

試験番号 進行状況	要約
	安全性評価項目： ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。
ACH471-017 試験 完了	**標題：** 健康成人被験者を対象にダニコパンとワルファリン、ブプロピオン及びエチニルエストラジオール／ノルエチステロン（経口避妊薬）の潜在的な薬物相互作用を評価する 3 パート、第 1 相試験 **試験デザインの概要：** 本試験は健康成人被験者を対象にダニコパンとワルファリン、ブプロピオン及びエチニルエストラジオール／ノルエチステロン（経口避妊薬）の潜在的な薬物相互作用を評価する単一施設、3 パート試験であった。各パートはオープンラベル、固定順序、2 期試験であった。パート 1 では第 1 期の Day 1 にワルファリン 25 mg を投与し、第 2 期の Day 1～11 にダニコパン 200 mg を TID 投与、Day 5 にワルファリン 25 mg を投与した。パート 2 では第 1 期の Day 1 にブプロピオン 100 mg を投与し、第 2 期の Day 1～8 にダニコパン 200 mg を TID 投与、Day 5 にブプロピオン 100 mg を投与した。パート 3 では第 1 期の Day 1 にエチニルエストラジオール 0.035 mg／ノルエチステロン 1 mg を投与し、第 2 期の Day 1～8 にダニコパン 200 mg を TID 投与、Day 5 にエチニルエストラジオール 0.035 mg／ノルエチステロン 1 mg を投与した。 **対象集団：** 計 52 名が登録された。平均年齢は 46.1 歳（範囲：21～64 歳）であった。被験者の半数（50%）が男性で、大部分が白人（92%）及びヒスパニック又はラテン系（75%）であった。 **曝露量：** パート 1 及び 2 では、全被験者（それぞれ 12 名及び 16 名）に治験薬全用量を治験実施計画書どおりに投与した。パート 3 では、24 名中 22 名に治験薬全用量を治験実施計画書どおりに投与し、2 名には第 1 期のみでエチニルエストラジオール／ノルエチステロンを 1 回投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。
ALXN2040-HV-101 試験 完了	**標題：** 日本人を対象に、摂食条件下及び絶食下でダニコパン錠を経口投与したときの安全性、忍容性及び PK を検討する第 1 相試験 **試験デザインの概要：** 本試験は日本人の健康成人被験者を対象としたオープンラベル、3 期クロスオーバー、ブリッジング PK 試験であった。各投与期の Day 1 に絶食下でダニコパン 200 mg（投与 A）、摂食条件下でダニコパン 200 mg（投与 B）又は摂食条件下でダニコパン 400 mg（投与 C）のいずれかを単回経口投与した。 **対象集団：** 計 9 名が登録された。平均年齢は 28.4 歳（範囲：21～36 歳）であった。被験者の過半数が女性（55.6%）で、全被験者が日本人であった。 **曝露量：** 全被験者に治験薬全用量を治験実施計画書どおりに投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。
ALXN2040-HV-119 試験 完了	**標題：** 健康成人を対象にダニコパンの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する 2 パート、オープンラベル、ランダム化、単回投与、3 期クロスオーバー、第 1 相試験 **試験デザインの概要：**

試験番号 進行状況	要約
	本試験は、健康成人を対象にダニコパンの 2 種類のプロトタイプ PIC 製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する 2 パート、オープンラベル、ランダム化、単回投与、3 期クロスオーバー試験であった。パート 1 では各投与期の Day 1 に、摂食条件下で PIC 1 製剤（投与 A）、絶食下で PIC 1 製剤（投与 B）又は摂食条件下で錠剤（投与 C）のいずれかの条件でダニコパン 200 mg を単回経口投与した。パート 2 では各投与期の Day 1 に、摂食条件下で PIC 2 製剤（投与 D）、絶食下で PIC 2 製剤（投与 E）又は摂食条件下で錠剤（投与 F）のいずれかの条件でダニコパン 200 mg を単回経口投与した。 **対象集団：** 計 24 名が登録された。パート 1 に登録された 12 名に関して、平均年齢は 39.6 歳（範囲：20～55 歳）であった。被験者の大部分は女性（75%）及びヒスパニック又はラテン系（92%）で、全被験者が白人であった。パート 2 に登録された 12 名に関して、平均年齢は 36.0 歳（範囲：26～51 歳）であった。被験者の過半数（67%）は女性で、全被験者がヒスパニック又はラテン系（100%）及び白人（100%）であった。 **曝露量：** 全被験者に治験薬全用量を治験実施計画書どおりに投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。
腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象とした試験	
ACH471-009 試験 完了	**標題：** 正常な腎機能の被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象としてダニコパンの安全性、忍容性及び PK を評価する第 1 相、オープンラベル、並行群間試験 **試験デザインの概要：** 本試験は、重度の腎機能障害がダニコパンの安全性、忍容性、PK 及び PD に及ぼす影響を評価するオープンラベル、非ランダム化、多施設共同、単回投与、並行群間比較試験であった。全被験者にダニコパン 200 mg を単回投与した。 **対象集団：** 計 16 名が登録された（重度の腎機能障害を有する被験者が 8 名、正常な腎機能を有する被験者が 8 名）。平均年齢は 59 歳（範囲：37～72 歳）であった。被験者の過半数が男性（62.5%）で、大部分が白人（75.0%）及び非ヒスパニック又は非ラテン系（81.3%）であった。重度の腎機能障害を有する被験者の推算糸球体濾過量は 30 mL/min/1.73 m^2 未満（平均値：19 mL/min/1.73 m^2）であった。正常な腎機能を有する被験者のクレアチニンクリアランスは 90 mL/min 超（平均値：123 mL/min）であった。 **曝露量：** 重度の腎機能障害を有する被験者 8 名及び正常な腎機能を有する被験者 8 名にダニコパン 200 mg を単回投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。
ACH471-012 試験 完了	**標題：** 成人被験者を対象にダニコパンの安全性、忍容性及び PK に対する肝機能障害の影響を検討する第 1 相、2 パート、オープンラベル、単回投与、並行群間試験 **試験デザインの概要：** 本試験は、程度の異なる肝機能障害がダニコパンの PK、安全性、忍容性及び PD に及ぼす影響を評価するオープンラベル、非ランダム化、多施設共同、単回投与、並行群間試験であった。全被験者にダニコパン 200 mg を単回投与した。 **対象集団：** 計 16 名が登録された（中等度の肝機能障害を有する被験者が 8 名、正常な肝機能を有する健康対照被験者が 8 名）。正常な肝機能を有する健康対照被験者の平均年齢は 61.1 歳（範囲：52～71 歳）であった。全被験者が男性で、過半数が白人（75%）及びヒスパニック又はラテン系（63%）であった。中等度の肝機能障害を有する被験者の平均年齢は

試験番号 進行状況	要約
	63.0 歳（範囲：53～71 歳）であった。全被験者が男性及び白人であり、半数（50%）がヒスパニック又はラテン系であった。 **曝露量：** 中等度の肝機能障害を有する被験者 8 名及び正常な肝機能を有する健康対照被験者 8 名にダニコパン 200 mg を単回投与した。 **安全性評価項目：** ダニコパンの安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、死亡及び臨床検査値異常の発現、並びにバイタルサイン、ECG 及び身体所見を指標に評価した。

略語：ADME = 吸収、分布、代謝、排泄；LFC = 液体充填カプセル；PIC = 粉末入りカプセル；QD = 1 日 1 回；QTc = 補正 QT 間隔；TID = 1 日 3 回

Table 29: 完了した臨床薬理試験で発現した有害事象の要約

試験番号	ダニコパン投与後の有害事象発現被験者数（%）	重篤な有害事象	死亡	治験薬の投与中止に至った有害事象
健康被験者を対象とした試験				
ACH471-001 試験	200 mg：3 名（50.0%） 600 mg：5 名（83.3%） 絶食下で 1200 mg：4 名（66.7%） 摂食条件下で 1200 mg：2 名（33.3%） 2400 mg：3 名（50.0%） プラセボ：8 名（57.1%）	ダニコパン 200 mg 投与後に「心房細動」が発現し、治験薬との因果関係は否定された。 プラセボ投与後に「前兆を伴わない片頭痛」が発現し、治験薬との因果関係は否定された。	なし	なし
ACH471-002 試験	200 mg：6 名（75.0%） 500 mg：7 名（100%） 800 mg：7 名（87.5%） 75 mg：6 名（75.0%） プラセボ：11 名（78.6%）	ダニコパン 200 mg 投与後に「転位骨折」が認められ、治験薬との因果関係は否定された。	なし	なし
ACH471-005 試験	^{14}C-ダニコパン 150 mg：5 名（62.5%）	なし	なし	なし
ACH471-006 試験	グループ 1： 絶食下、LFC で 800 mg：9 名（50.0%） 摂食条件下、錠剤で 800 mg：4 名（22.2%） 絶食下、錠剤で 800 mg：4 名（22.2%） グループ 2： 絶食下、LFC で 800 mg：5 名（62.5%） 絶食下、ソフトゲルカプセル剤で 800 mg：3 名（37.5%）	なし	なし	なし
ACH471-010 試験	パート 1： ダニコパン 150 mg のみ：5 名（45%） ダニコパン 150 mg +ミダゾラム 2 mg：6 名（55%） パート 2： ダニコパン 150 mg のみ:1 名（8%） ダニコパン 150 mg + フェキソフェナジン 180 mg：5 名（42%） パート 3： ダニコパン 150 mg のみ：2 名（18%） ダニコパン 150 mg + ミコフェノール酸モフェチル 1 g：3 名（27%）	なし	なし	なし
ACH471-011 試験	絶食下で 400 mg のダニコパンプロトタイプ 1：4 名（28.6%） 絶食下で 400 mg のダニコパンプロトタイプ 2：3 名（23.1%） 絶食下で 800 mg のダニコパンプロトタイプ 3：5 名（38.5%） 摂食条件下で 400 mg のダニコパンプロトタイプ 2：2 名（16.7%）	800 mg のダニコパンプロトタイプ 3 投与後、「自然流産」が認められ、治験薬との因果関係は否定された。	なし	800 mg のダニコパンプロトタイプ 3 投与後、1 件の「妊娠」が認められ、治験薬との因果関係は否定された。

試験番号	ダニコパン投与後の有害事象発現被験者数（%）	重篤な有害事象	死亡	治験薬の投与中止に至った有害事象
ACH471-013 試験	パート 1： ダニコパン 400 mg：0 名 ダニコパン 800 mg：0 名 ダニコパン 1200 mg：2 名（22%）	プラセボ投与後に「肺炎」が認められ、治験薬との因果関係は否定された。	なし	プラセボ投与後、「肺炎」が認められ、治験薬との因果関係は否定された。 プラセボ投与後、「クレアチンキナーゼ増加」が認められ、治験薬との因果関係は否定された。
ACH471-014 試験	パート 1： ダニコパン 200 mg TID のみ：7 名（50%） ダニコパン 200 mg TID +シクロスポリン 300 mg：6 名（43%） パート 2： ダニコパン 200 mg TID のみ：7 名（25%） ダニコパン 200 mg TID +タクロリムス 2 mg：7 名（26%） パート 3： ダニコパン 200 mg TID のみ（投与 E1）：2 名（13%） ダニコパン 200 mg TID + 炭酸カルシウム 1 g：2 名（14%） ダニコパン 200 mg TID のみ（投与 F1）：0 名 ダニコパン 200 mg TID + 水酸化アルミニウム 200 mg／水酸化マグネシウム 200 mg／シメチコン 25 mg：2 名（13%） ダニコパン 200 mg TID + オメプラゾール 40 mg QD 経口投与：10 名（36%）	なし	なし	ダニコパン 200 mg TID + 炭酸カルシウム 1 g 投与後に「クレアチンホスホキナーゼ増加」が認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
ACH471-016 試験	パート 1： 高脂肪・高カロリー食摂取時にダニコパン 200 mg：2 名（12%） 絶食下でダニコパン 200 mg：2 名（12%） パート 2： 中脂肪食摂取時にダニコパン 200 mg：1 名（14%）	なし	なし	なし

試験番号	ダニコパン投与後の有害事象発現被験者数（%）	重篤な有害事象	死亡	治験薬の投与中止に至った有害事象
ACH471-017 試験	パート 1： ダニコパン 200 mg TID のみ：0 名 ダニコパン 200 mg TID + ワルファリン 25 mg：1 名（8%） パート 2： ダニコパン 200 mg TID のみ：1 名（6%） ダニコパン 200 mg TID + ブプロピオン 100 mg：2 名（13%） パート 3： ダニコパン 200 mg TID のみ：11 名（50%） ダニコパン 200 mg TID + エチニルエストラジオール 0.035 mg／ノルエチステロン 1 mg：8 名（36%）	パート 3 第 1 期のエチニルエストラジオール／ノルエチステロン投与後に「黄斑円孔」が認められ、治験薬との因果関係は否定された。	なし	パート 3 第 1 期のエチニルエストラジオール／ノルエチステロン投与後に「黄斑円孔」が認められ、治験薬との因果関係は否定された。 パート 3 第 1 期のエチニルエストラジオール／ノルエチステロン投与後に「血圧上昇」が認められ、治験薬との因果関係は否定された。
ALXN2040-HV-101 試験	絶食下でダニコパン 200 mg：1 名（11%） 摂食条件下でダニコパン 200 mg：1 名（11%） 摂食条件下でダニコパン 400 mg：1 名（11%）	なし	なし	なし
ALXN2040-HV-119 試験	パート 1： 摂食条件下でダニコパン PIC 1 製剤 200 mg：4 名（33%） 絶食下でダニコパン PIC 1 製剤 200 mg：4 名（33%） 摂食条件下でダニコパン錠剤 200 mg：3 名（25%） パート 2： 摂食条件下でダニコパン PIC 2 製剤 200 mg：4 名（33%） 絶食下でダニコパン PIC 2 製剤 200 mg：2 名（17%） 摂食条件下でダニコパン錠剤 200 mg：0 名	なし	なし	なし
腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象とした試験				
ACH471-009 試験	正常な腎機能を有する被験者にダニコパン 200 mg：3 名（37.5%） 重度の腎機能障害を有する被験者にダニコパン 200 mg：0 名	なし	なし	なし
ACH471-012 試験	正常な肝機能を有する被験者にダニコパン 200 mg：0 名 中等度の肝機能障害を有する被験者にダニコパン 200 mg：0 名	なし	なし	なし

略語：LFC = 液体充填カプセル；PIC = 粉末入りカプセル；QD = 1 日 1 回；TID = 1 日 3 回

6　市販後データ

ダニコパンはいずれの国でも販売されていない。

7　付録

7.1　重篤な有害事象の一覧表

ACH-0144471

Achillion Pharmaceuticals, Inc

Clinical Trial Protocol ACH471-001

Listing 16.2.7-4 Subjects With Serious Adverse Events

(Page 1 of 1)

S: Subject Number A: Age/Sex/Race D: Group/Dose Level/ Dietary Status	A: Adverse Event Description P: Preferred Term S: System Organ Class	R: Date of Randomization F: Date/Time of First Dose S: Start Date/Time (Day)[1] E: End Date/Time (Day)[1]	S: Serious D: DAIDS Grade C: Conmed Given? O: Outcome SC: Serious Criteria	R: Relation to Study Drug A: Action Taken with Study Drug
S: ACH471-001-[redacted] A: 2[redacted] / M / N D: Group 1 / Placebo / FASTED	A: Atypical migraine P: 前兆を伴わない片頭痛 S: Nervous system disorders	R: 20[redacted] F: 20[redacted]T09:06 S: 20[redacted]T06:00 (23) E: 20[redacted]T10:00 (24)	S: Y D: 3 C: Y O: RECOVERED/RESOLVED SC: Requires/Prolongs Hospitalization	R: UNLIKELY A: NOT APPLICABLE
S: ACH471-001-[redacted] A: 2[redacted] / M / W D: Group 1 / ACH 200mg / FASTED	A: atrial fibrillation P: 心房細動 S: Cardiac disorders	R: 20[redacted] F: 20[redacted]T09:58 S: 20[redacted]T09:52 (4) E: 20[redacted]T18:00 (4)	S: Y D: 2 C: Y O: RECOVERED/RESOLVED SC: Requires/Prolongs Hospitalization	R: UNLIKELY A: NOT APPLICABLE

NOTE: Study Identifier is the unique subject identifier.
NOTE: Subjects that do not appear in this listing did not have these data reported.
NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple
NOTE: Sex is coded by the following: M=Male, F=Female
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA dictionary (Version 18.1)
[1] Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
DAIDS Grades are as follows: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Potentially Life Threatening, 5=Death.

SOURCE: E:\Data\ACH471-001\csr_tlgs\pgms\L16_2_7_4.sas (Report Creation Date: 20[redacted]T13:02 Report Status: FINAL)

ACH-0144471
Clinical Trial Protocol ACH471-002

Achillion Pharmaceuticals, Inc

Listing 16.2.7.3 Subjects With Serious Adverse Events
(Page 1 of 1)

Study Subject Identifier Age/Sex/Race Cohort/ Dose Level/Dietary Status	V: Verbatim Term P: Preferred Term S: System Organ Class	Informed Consent Date Randomization Date First Dose Date/Time Start Date/Time (Day)[1] End Date/Time (Day)[1]	S: Serious D: DAIDS Grade C: Conmed Given? SC: Serious Criteria	O: Outcome R: Relation to Study Drug A: Action Taken with Study Drug
ACH471-002-[redacted]-[redacted] 2[redacted] / M / W Cohort 1 / ACH 200mg / FASTED	right knee fracture with dislocation 転位骨折 Injury, poisoning and procedural complications	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T09:17 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T20:00 (27) 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (111)	S: Y D: 3 C: Y SC: Requires/Prolongs Hospitalization	O: Recovered/Resolved R: Unrelated A: Not Applicable

NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple.
[1] Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA dictionary (Version 18.1).
NOTE: Cohorts 1-3 were administered ACH-0144471/Placebo BID. Cohort 4 was administered ACH-0144471/Placebo TID. BID dosing was administered at Hour 0 and Hour 12 on Days 1 to 14. TID dosing was administered at Hour 0, Hour 8 and Hour 16 on Days 1 to 7.

SOURCE: E:\Data\ACH471-002\csr_tlgs\pgms\L16_2_7_3.sas (Report Creation Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T07:13 Report Status: FINAL)

Achillion Pharmaceuticals Inc.
Protocol: ACH471-011

DATA LISTING 16.2.7.3
Serious Adverse Events
Individual Values: All Enrolled Population

Subject ID	Sex/ Age	Treatment	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term/ Comment	Dose Date Time/ Onset Date Time/ End Date Time/ Ongoing/ Outcome	Serious/ Severity/ Relationship/ Cause if Not Related	Withdrawal due to AE/ Con Med/ Other Treatment
[redacted]	F/3[redacted]	800 MG P3 FASTED	3	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS/ 自然流産/ MISCARRIAGE	[redacted]20[redacted] 08:20/ *Day31 / *Day31 / NO/ RECOVERED	YES/ GRADE 3/ UNLIKELY RELATED	NO/ NO/ NO

Note: All subjects planned to receive ACH-0144471 Prototypes P1 - P3 over 4 periods. Period 1 = P1 400 mg (1x400 mg) Fasted, Period 2 = P2 400 mg (1x400 mg) Fasted, Period 3 = P3 800 mg (4x200 mg) Fasted, Period 4 = P2 400 mg (1x400 mg) Fed
Adverse events are coded using MedDRA v20.1
Severity grading: Grade 1 = Mild, Grade 2 = Moderate, Grade 3 = Severe, Grade 4 = Life-threatening, Grade 5 = Death
'AE No.' refers to the adverse event number recorded on the subjects CRF

PROGRAM PATH: X:\~\QCL118122\~\TFLS\PRODUCTION\LIS_AE [redacted]20[redacted] 14:04

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Appendix 16.2.7.1.2 Adverse Events (II of II) (Safety Population)

Arm	Subject Number	Treat-ment	Adverse Event	Onset Date	Onset Time	Freq^	Severity	Serious	Outcome	Relation-ship to Study Drug	Action
Con-trol	[redacted]	J	LOOSE STOOLS	[redacted]20[redacted]	11:00	Inte.	Severe (Grade 3)	Not serious	Resolved	Unlikely	None
			PNEUMONIA, RIGHT LOWER LOBE	[redacted]20[redacted]	21:00	Cont.	Severe (Grade 3)	Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Resolved	Unlikely	Hospitalization

Note: Freq^ represents Frequency: SE = Single Episode, Inte. = Intermittent, Cont. = Continuous, Pre = Predose.
Treatment Arm: Treatment A: 400 mg ACH-0144471 + Moxifloxacin Placebo (Period 1)
Treatment B: 800 mg ACH-0144471 + Moxifloxacin Placebo (Period 2)
Treatment C: 1200 mg ACH-0144471 + Moxifloxacin Placebo (Period 3)
Control Arm: Treatment E: ACH-0144471 Placebo (4x tablets) + Moxifloxacin Placebo (Period 1)
Treatment F: ACH-0144471 Placebo (8x tablets) + 400 mg Moxifloxacin (Period 2)
Treatment G: ACH-0144471 Placebo (12x tablets) +Moxifloxacin Placebo (Period 3)
Treatment I: ACH-0144471 Placebo (4x tablets) + 400 mg Moxifloxacin (Period 1)
Treatment J: ACH-0144471 Placebo (8x tablets) + Moxifloxacin Placebo (Period 2)
Treatment K: ACH-0144471 Placebo (12x tablets) + 400 mg Moxifloxacin (Period 3)

Program: /CA24949/sas_prg/stsas/lis/SDTM-LIS-AE2.SAS [redacted]20[redacted] 17:18

Appendix 16.2.7.3 Adverse Event Preferred Term Classification (Safety Population)

Arm	Subject Number	Treatment	Adverse Event	Preferred Term*	Body System	Onset Date	Onset Time
Treatment	[redacted]	C	GENERALIZED HEADACHE	Headache	Nervous system disorders	[redacted]20[redacted]	16:00
	[redacted]	C	NAUSEA	Nausea	Gastrointestinal disorders	[redacted]20[redacted]	5:37
			OCCIPITAL HEADACHE	Headache	Nervous system disorders	[redacted]20[redacted]	5:37
Control	[redacted]	J	UPPER RESPIRATORY INFECTION	Upper respiratory tract infection	Infections and infestations	[redacted]20[redacted]	17:00
	[redacted]	F	PAIN, RIGHT UPPER QUADRANT	Abdominal pain upper	Gastrointestinal disorders	[redacted]20[redacted]	14:15
	[redacted]	J	LOOSE STOOLS	Diarrhoea	Gastrointestinal disorders	[redacted]20[redacted]	11:00
			PNEUMONIA, RIGHT LOWER LOBE	肺炎	Infections and infestations	[redacted]20[redacted]	21:00
	[redacted]	Predose	FRONTAL HEADACHE	Headache	Nervous system disorders	[redacted]20[redacted]	15:30
	[redacted]	J	ELEVATED CK	Blood creatine phosphokinase increased	Investigations	[redacted]20[redacted]	8:00
			SENSATION OF MUSCLE TIGHTNESS, BILATERAL ARMS	Muscle tightness	Musculoskeletal and connective tissue disorders	[redacted]20[redacted]	20:24
			ELEVATED CK	Blood creatine phosphokinase increased	Investigations	[redacted]20[redacted]	18:45
			ELEVATED CK	Blood creatine phosphokinase increased	Investigations	[redacted]20[redacted]	12:16

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 21.0.
Treatment Arm: Treatment A: 400 mg ACH-0144471 + Moxifloxacin Placebo (Period 1)
Treatment B: 800 mg ACH-0144471 + Moxifloxacin Placebo (Period 2)
Treatment C: 1200 mg ACH-0144471 + Moxifloxacin Placebo (Period 3)
Control Arm: Treatment E: ACH-0144471 Placebo (4x tablets) + Moxifloxacin Placebo (Period 1)
Treatment F: ACH-0144471 Placebo (8x tablets) + 400 mg Moxifloxacin (Period 2)
Treatment G: ACH-0144471 Placebo (12x tablets) +Moxifloxacin Placebo (Period 3)
Treatment I: ACH-0144471 Placebo (4x tablets) + 400 mg Moxifloxacin (Period 1)
Treatment J: ACH-0144471 Placebo (8x tablets) + Moxifloxacin Placebo (Period 2)
Treatment K: ACH-0144471 Placebo (12x tablets) + 400 mg Moxifloxacin (Period 3)

Program: /CA24949/sas_prg/stsas/lis/SDTM-LIS-AE4.SAS [redacted]20[redacted] 17:18

Appendix 16.2.7.3.2 Adverse Events (II of II) (Safety Population) – Part 3

Subject Number	Treatment	Adverse Event	Onset Date	Onset Time	Freq	Severity	Serious	Outcome	Relationship to ACH-0144471	Relationship to Ethinyl Estradiol/ Norethindrone	Action for ACH-0144471	Action for EE/NET
[redacted]	E	MACULAR HOLE, RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]	16:30	Cont.	Severe	Yes	Recovered/ Resolved	Unrelated	Unlikely	Not Applicable	Drug Withdrawn
		CATARACT, BILATERAL	[redacted]20[redacted]	8:36	Cont.	Mild	No	Not Recovered/ Not Resolved	Unrelated	Unrelated	Not Applicable	Not Applicable

*Adverse events are classified according to MedDRA Version 22.0.
Freq = Frequency, SE = Single Episode, Inter. = Intermittent, Cont. = Continuous
Treatment E: 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone administered orally on Day 1
Treatment F1: 200 mg ACH-0144471 administered orally TID on Days 1-4
Treatment F2: 200 mg ACH-0144471 administered orally TID on Days 5-8 with 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone coadministered on Day 5

Program: /CA27858/sas_prg/stsas/sdtm-lis/SDTM-LIS-AE2.SAS [redacted]20[redacted] 10:15

Appendix 16.2.7.3.2 Adverse Events (II of II) (Safety Population) – Part 3

Subject Number	Treat-ment	Adverse Event	Onset Date	Onset Time	Freq	Severity	Serious	Outcome	Relation-ship to ACH-0144471	Relation-ship to Ethinyl Estradiol/ Nor--	Action for ACH-0144471	Action for EE/NET
[redacted]	E	VITREOUS TRACTION SYNDROME, RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]	8:36	Cont.	Mild	No	Recovered/ Resolved	Unrelated	Unlikely	Not Applicable	Not Applicable
		UPPER RESPIRATORY INFECTION	[redacted]20[redacted]	7:00	Inter.	Moderate	No	Recovered/ Resolved	Unrelated	Unrelated	Not Applicable	Not Applicable

*Adverse events are classified according to MedDRA Version 22.0.
Freq = Frequency, SE = Single Episode, Inter. = Intermittent, Cont. = Continuous
Treatment E: 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone administered orally on Day 1
Treatment F1: 200 mg ACH-0144471 administered orally TID on Days 1-4
Treatment F2: 200 mg ACH-0144471 administered orally TID on Days 5-8 with 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone coadministered on Day 5

Program: /CA27858/sas_prg/stsas/sdtm-lis/SDTM-LIS-AE2.SAS [redacted]20[redacted] 10:15

Appendix 16.2.7.3.4 Adverse Event Preferred Term Classification (Safety Population) – Part 3

Subject Number	Treatment	Adverse Event	Preferred Term*	System Organ Class	Onset Date	Onset Time
[redacted]	E	MACULAR HOLE, RIGHT EYE	黄斑円孔	Eye disorders	[redacted]20[redacted]	16:30
		CATARACT, BILATERAL	Cataract	Eye disorders	[redacted]20[redacted]	8:36
		VITREOUS TRACTION SYNDROME, RIGHT EYE	Vitreous adhesions	Eye disorders	[redacted]20[redacted]	8:36
		UPPER RESPIRATORY INFECTION	Upper respiratory tract infection	Infections and infestations	[redacted]20[redacted]	7:00

Note: Treatment E: 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone administered orally on Day 1
Treatment F1: 200 mg ACH-0144471 administered orally TID on Days 1-4
Treatment F2: 200 mg ACH-0144471 administered orally TID on Days 5-8 with 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone coadministered on Day 5

Program: /CA27858/sas_prg/stsas/sdtm-lis/SDTM-LIS-AE4.SAS [redacted]20[redacted] 10:15

ACH-0144471
Clinical Trial Protocol ACH471-100

Achillion Pharmaceuticals, Inc

Listing 16.2.7.3 Subjects with Serious Adverse Events
Page 1 of 1

Study Subject Identifier Age/Gender/Race Starting Dose Regimen	V: Verbatim P: Preferred Term S: System Organ Class	Inform Consent Date First Dose Date/Time Start Date/Time (Day)[1] End Date/Time (Day)[1]	S: Serious? G: CTCAE Grade C: Conmed Given? SC: Serious Criteria	O: Outcome R: Relation to Study Drug A: Action Taken with Study Drug
ACH471-100-[redacted] 2[redacted]/F/W ACH 150 mg TID	V: Breakthrough Haemolysis P: 溶血 S: Blood and lymphatic system disorders	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]T02:00 (49) Ongoing	S: Y G: 3 C: Y SC: Other Medically Important Serious Event	O: RECOVERING/RESOLVING R: POSSIBLE A: DOSE REDUCED
	V: Raised AST P: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 S: Investigations	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]T07:52 (49) 20[redacted]T08:45 (52)	S: Y G: 4 C: N SC: Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	O: RECOVERED/RESOLVED R: POSSIBLE A: DOSE REDUCED
	V: Raised ALT P: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 S: Investigations	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]T07:52 (49) 20[redacted]T08:19 (62)	S: Y G: 3 C: N SC: Other Medically Important Serious Event	O: RECOVERED/RESOLVED R: PROBABLE A: DOSE REDUCED

NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple.
[1]Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA dictionary (Version 18.1).
NOTE: Subjects were administered ACH-0144471 TID. TID dosing was administered as a dose in the morning, a second dose approximately 8 hours later, and a third dose approximately 8 hours after the second dose.

SOURCE: E:\Data\ACH471-100\csr_tlgs\l16-2-7-2to4.sas (Report Creation Date: 20[redacted]T11:14 Report Status: FINAL)

Listing 16.2.7.3
Serious Adverse Events by Participant
Treated Population Set

Study Subject Identifier Age/Sex/Race Initial Dose Regimen	Informed Consent Date (Day) /First Dose Date	V:Verbatim P:Preferred Term S:System Organ Class	Start Date(Day) /End Date(Day) /Duration (Days)	S:Serious? G:CTCAE Grade C:Conmed Given? SC:Serious Criteria	O:Outcome R:Relation to Study Drug A:Action Taken with Study Drug
[redacted] 3[redacted]/F/W 100mg TID	20[redacted] (-63) /20[redacted]	V: Catheter related infection with positive with Staphylococcus on blood culture blood. P: 医療機器関連感染 S: Infections and infestations	20[redacted] (766) /20[redacted] (767) /2	S: Y G: 2 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: NOT RELATED A: DOSE NOT CHANGED
		V: Neutropenic fever P: 発熱性好中球減少症 S: Blood and lymphatic system disorders	20[redacted] (786) /20[redacted] (788) /3	S: Y G: 2 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: NOT RELATED A: DOSE NOT CHANGED
[redacted] 4[redacted]/F/O 100mg TID	20[redacted] (-56) /20[redacted]	V: Pyelonephritis P: 腎盂腎炎 S: Infections and infestations	20[redacted] (633) /20[redacted] (638) /6	S: Y G: 2 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: NOT RELATED A: DOSE NOT CHANGED

NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple.
NOTE: Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA 23.0 (Hierarchy).
NOTE: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
NOTE: Duration= End date - start date+1.
Source: ADAM.ADSL, ADAM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T12:26:27
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/listings/production/programs/l26-sae.sas

Listing 16.2.7.3
Serious Adverse Events by Participant
Treated Population Set

Study Subject Identifier Age/Sex/Race Initial Dose Regimen	Informed Consent Date (Day) /First Dose Date	V:Verbatim P:Preferred Term S:System Organ Class	Start Date(Day) /End Date(Day) /Duration (Days)	S:Serious? G:CTCAE Grade C:Conmed Given? SC:Serious Criteria	O:Outcome R:Relation to Study Drug A:Action Taken with Study Drug
[redacted] 4[redacted]/F/O 100mg TID	20[redacted] (-56) /20[redacted]	V: Left Trigeminal nerve schwannoma P: シュワン細胞腫 S: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	20[redacted] (992)	S: Y G: 2 C: N SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED R: NOT RELATED A: DOSE NOT CHANGED
[redacted] 5[redacted]/F/A 100mg TID	20[redacted] (-33) /20[redacted]	V: Breakthrough Haemolysis P: 溶血 S: Blood and lymphatic system disorders	20[redacted] (948) /20[redacted] (954) /7	S: Y G: 3 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: NOT RELATED A: DOSE NOT CHANGED
[redacted] 5[redacted]/F/W 100mg TID	20[redacted] (-21) /20[redacted]	V: Fever P: 発熱 S: General disorders and administration site conditions	20[redacted] (334) /20[redacted] (336) /3	S: Y G: 1 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: POSSIBLY RELATED A: DOSE NOT CHANGED

NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple.
NOTE: Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA 23.0 (Hierarchy).
NOTE: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
NOTE: Duration= End date - start date+1.
Source: ADAM.ADSL, ADAM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T12:26:27
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/listings/production/programs/l26-sae.sas
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
FINAL

Listing 16.2.7.3
Serious Adverse Events by Participant
Treated Population Set

Study Subject Identifier Age/Sex/Race Initial Dose Regimen	Informed Consent Date (Day) /First Dose Date	V:Verbatim P:Preferred Term S:System Organ Class	Start Date(Day) /End Date(Day) /Duration (Days)	S:Serious? G:CTCAE Grade C:Conmed Given? SC:Serious Criteria	O:Outcome R:Relation to Study Drug A:Action Taken with Study Drug
[redacted] 5[redacted]/F/W 100mg TID	20[redacted] (-21) /20[redacted]	V: Fever of Unknown origin P: 発熱 S: General disorders and administration site conditions	20[redacted] (638) /20[redacted] (639) /2	S: Y G: 3 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: UNLIKELY RELATED A: DOSE NOT CHANGED
[redacted] 6[redacted]/M/W 150mg TID	20[redacted] (-22) /20[redacted]	V: Lung infection-pneumonia P: 肺炎 S: Infections and infestations	20[redacted] (145) /20[redacted] (152) /8	S: Y G: 3 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: UNLIKELY RELATED A: DOSE NOT CHANGED
		V: Viral tracheobronchitis P: ウイルス性気管気管支炎 S: Infections and infestations	20[redacted] (461) /20[redacted] (463) /3	S: Y G: 3 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: UNLIKELY RELATED A: DOSE NOT CHANGED

NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple.
NOTE: Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA 23.0 (Hierarchy).
NOTE: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
NOTE: Duration= End date - start date+1.
Source: ADAM.ADSL, ADAM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T12:26:27
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/listings/production/programs/l26-sae.sas

Listing 16.2.7.3
Serious Adverse Events by Participant
Treated Population Set

Study Subject Identifier Age/Sex/Race Initial Dose Regimen	Informed Consent Date (Day) /First Dose Date	V:Verbatim P:Preferred Term S:System Organ Class	Start Date(Day) /End Date(Day) /Duration (Days)	S:Serious? G:CTCAE Grade C:Conmed Given? SC:Serious Criteria	O:Outcome R:Relation to Study Drug A:Action Taken with Study Drug
[redacted] 2[redacted]/F/B 150mg TID	20[redacted] (-15) /20[redacted]	V: Pancreatitis P: 膵炎 S: Gastrointestinal disorders	20[redacted] (1015) /20[redacted] (1016) /2	S: Y G: 3 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: UNLIKELY RELATED A: DOSE NOT CHANGED
[redacted] 7[redacted]/F/W 100mg TID	20[redacted] (-71) /20[redacted]	V: pulmonary edema P: 肺水腫 S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	20[redacted] (2) /20[redacted] (3) /2	S: Y G: 4 C: N SC: Life threatening, Initial or Prolonged Hospitalization, Medically Significant	O: RECOVERED/RESOLVED R: UNLIKELY RELATED A: DRUG WITHDRAWN
[redacted] 1[redacted]/M/W 100mg TID	20[redacted] (-21) /20[redacted]	V: Flu-like symptoms P: インフルエンザ様疾患 S: General disorders and administration site conditions	20[redacted] (343) /20[redacted] (344) /2	S: Y G: 2 C: N SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: NOT RELATED A: DOSE NOT CHANGED

NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple.
NOTE: Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA 23.0 (Hierarchy).
NOTE: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
NOTE: Duration= End date - start date+1.
Source: ADAM.ADSL, ADAM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T12:26:27
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/listings/production/programs/l26-sae.sas

Listing 16.2.7.3
Serious Adverse Events by Participant
Treated Population Set

Study Subject Identifier Age/Sex/Race Initial Dose Regimen	Informed Consent Date (Day) /First Dose Date	V:Verbatim P:Preferred Term S:System Organ Class	Start Date(Day) /End Date(Day) /Duration (Days)	S:Serious? G:CTCAE Grade C:Conmed Given? SC:Serious Criteria	O:Outcome R:Relation to Study Drug A:Action Taken with Study Drug
[redacted] [redacted]/M/W 100mg TID	20[redacted] (-21) /20[redacted]	V: Hemoglobinuria P: ヘモグロビン尿 S: Renal and urinary disorders	20[redacted] (343) /20[redacted] (344) /2	S: Y G: 3 C: N SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: NOT RELATED A: DOSE NOT CHANGED

NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple.
NOTE: Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA 23.0 (Hierarchy).
NOTE: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
NOTE: Duration= End date - start date+1.
Source: ADAM.ADSL, ADAM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T12:26:27
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/listings/production/programs/l26-sae.sas

Listing 16.2.7.2
Serious Adverse Events by Subject
Safety Analysis Set

Study Subject Identifier Age/Sex/Race Starting Dose Regimen	Informed Consent Date/First Dose Date (Day)	V:Verbatim P:Preferred Term S:System Organ Class	Start Date(Day) /End Date(Day)	S:Serious? G:CTCAE Grade C:Conmed Given? SC:Serious Criteria	O:Outcome R:Relation to Study Drug A:Action Taken with Study Drug
ACH471-103-[redacted] 4[redacted]/M/O ACH 175 mg TID	20[redacted]/ 20[redacted] (1)	V: Acute febrile illness P: 発熱 S: General disorders and administration site conditions	20[redacted] (395)/ 20[redacted] (398)	S: Y G: 2 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: UNLIKELY A: DOSE NOT CHANGED
		V: Acute febrile gastroenteritis P: 胃腸炎 S: Infections and infestations	20[redacted] (462)/ 20[redacted] (464)	S: Y G: 2 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: UNRELATED A: DOSE NOT CHANGED

NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple.
NOTE: Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Source: ADAM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T18:33:28 FINAL
/alxn/a2040-pnh-103/a2040-pnh-103-csr/Files/listings/production/programs/l26-sae.sas

Listing 16.2.7.2
Serious Adverse Events by Subject
Safety Analysis Set

Study Subject Identifier Age/Sex/Race Starting Dose Regimen	Informed Consent Date/First Dose Date (Day)	V:Verbatim P:Preferred Term S:System Organ Class	Start Date(Day) /End Date(Day)	S:Serious? G:CTCAE Grade C:Conmed Given? SC:Serious Criteria	O:Outcome R:Relation to Study Drug A:Action Taken with Study Drug
ACH471-103-[redacted] 1[redacted]/F/W ACH 150 mg TID	20[redacted]/ 20[redacted] (1)	V: Infectious Mononucleosis P: 伝染性単核症 S: Infections and infestations	20[redacted] (573)/ 20[redacted] (594)	S: Y G: 3 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: UNRELATED A: DOSE NOT CHANGED

NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple.
NOTE: Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Source: ADAM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T18:33:28 FINAL
/alxn/a2040-pnh-103/a2040-pnh-103-csr/Files/listings/production/programs/l26-sae.sas

Listing 16.2.7.2
Serious Adverse Events by Subject
Safety Analysis Set

Study Subject Identifier Age/Sex/Race Starting Dose Regimen	Informed Consent Date/First Dose Date (Day)	V:Verbatim P:Preferred Term S:System Organ Class	Start Date(Day) /End Date(Day)	S:Serious? G:CTCAE Grade C:Conmed Given? SC:Serious Criteria	O:Outcome R:Relation to Study Drug A:Action Taken with Study Drug
ACH471-103-[redacted] 3[redacted]/F/A ACH 150 mg TID	20[redacted]/ 20[redacted] (1)	V: Acute cystitis P: 膀胱炎 S: Infections and infestations	20[redacted] (233)/ 20[redacted] (237)	S: Y G: 3 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: UNRELATED A: DOSE NOT CHANGED
		V: Breakthrough hemolysis P: 溶血 S: Blood and lymphatic system disorders	20[redacted] (391)/ 20[redacted] (403)	S: Y G: 3 C: Y SC: Initial or Prolonged Hospitalization	O: RECOVERED/RESOLVED R: UNRELATED A: DOSE NOT CHANGED

NOTE: Race is coded by the following: W=White, B=Black or African American, A=Asian, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AM=American Indian or Alaska Native, O=Other, M=Multiple.
NOTE: Day is calculated as date - first dose date for dates prior to first dose. Otherwise, day is calculated as date - first dose date + 1 for dates on or after first dose.
NOTE: System Organ Class and Preferred Term mapped to MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Source: ADAM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T18:33:28 FINAL
/alxn/a2040-pnh-103/a2040-pnh-103-csr/Files/listings/production/programs/l26-sae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Danicopan/Female/4[redacted]y/White/Hispanic or Latino/17[redacted]cm/9[redacted]kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
General disorders and administration site conditions/ 発熱/ fever	20[redacted]/ 20[redacted]/ 8	PRE/ -27/ -20	Grade 2	NR/ NA/ REC	MED

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Danicopan/Female/4[redacted]y/White/Hispanic or Latino/16[redacted].8cm/6[redacted].4kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ 浸潤性乳管癌/ Invasive ductal carcinoma, Nottingham grade 3, 11mm	20[redacted]T11:12/ -/ -	LTE/ 422/ -	Grade 3	NR/ NC/ NORC	NONP
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ 肺出血/ pulmonary hemorrhage	20[redacted]/ 20[redacted]/ 7	LTE/ 496/ 502	Grade 4	NR/ INT/ REC	MED, NONP, OTH
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ 肺塞栓症/ Chest Pain related to Acute Pulmonary Embolism	20[redacted]/ 20[redacted]/ 5	LTE/ 503/ 507	Grade 3	NR/ NC/ REC	MED, NONP, OTH

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Danicopan/Female/4[redacted]y/White/Not Reported/16[redacted]cm/9[redacted].3kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Investigations/ ヘモグロビン減少/ Worsening Low Haemoglobin	20[redacted]/ 20[redacted]/ 3	LTE/ 302/ 304	Grade 2	NR/ NC/ REC	OTH

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Danicopan/Male/7[redacted]y/White/Not Hispanic or Latino/17[redacted]cm/8[redacted].9kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
General disorders and administration site conditions/ 非心臟性胸痛/ Non-cardiac chest pain	20[redacted]/ 20[redacted]/ 11	PRE/ -5/ 6	Grade 3	NR/ NA/ REC	N

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Danicopan/Male/3[redacted]y/White/Not Hispanic or Latino/18[redacted].3cm/8[redacted]kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: NA)

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Vascular disorders/ 深部静脉血栓症/ Deep Vein Thrombosis	20[redacted]/ 20[redacted]/ 123	PRE/ -10/ 113	Grade 3	NR/ NA/ REC	MED, NONP

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Danicopan/Male/7[redacted]y/Asian/Not Hispanic or Latino/16[redacted]cm/6[redacted]kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
General disorders and administration site conditions/ 発熱/ fever	20[redacted]/ 20[redacted]/ 15	TP2/ 92/ 106	Grade 3	NR/ NC/ REC	MED, NONP
Gastrointestinal disorders/ デュラフォア血管奇形/ Dieulafoy ulcer	20[redacted]/ 20[redacted]/ 8	TP2/ 157/ 164	Grade 3	NR/ NC/ REC	MED, NONP
General disorders and administration site conditions/ ステントグラフトエンドリーク/ Type I endoleak after EVAR	20[redacted]/ 20[redacted]/ 6	LTE/ 207/ 212	Grade 3	NR/ NC/ REC	MED, NONP

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Danicopan/Female/4[redacted]y/Asian/Not Hispanic or Latino/17[redacted].7cm/7[redacted].9kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Infections and infestations/ COVID-19肺炎/ COVID Pneumonia	20[redacted]/ 20[redacted]/ 19	TP2/ 153/ 171	Grade 3	NR/ NC/ REC	MED, NONP

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Danicopan/Female/2[redacted]y/White/Not Hispanic or Latino/17[redacted]cm/5[redacted].4kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: NA)

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Investigations/ 血中ビリルビン増加/ bilirubin increase	20[redacted]/ 20[redacted]/ 11	TP1/ 44/ 54	Grade 3	REL/ WTHD/ REC	N
Gastrointestinal disorders/ 膵炎/ PANCREATITIS	20[redacted]/ 20[redacted]/ 29	TP1/ 44/ 72	Grade 4	REL/ WTHD/ REC	MED, OTH

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Danicopan/Male/6[redacted]y/White/Not Hispanic or Latino/16[redacted]cm/8[redacted]kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Infections and infestations/ COVID-19/ COVID INFECTION	20[redacted]/ 20[redacted]T13:42/ 34	TP1/ 49/ 82	Grade 3	NR/ RED/ REC	MED, NONP
Infections and infestations/ ブドウ球菌性敗血症/ staphylococcus epidermidis sepsis	20[redacted]/ 20[redacted]/ 16	TP2/ 141/ 156	Grade 2	NR/ NC/ REC	MED

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T21:17:29
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Danicopan/Male/4[redacted]y/Other/Not Hispanic or Latino/17[redacted]cm/7[redacted]kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Hepatobiliary disorders/ 胆囊炎/ Cholecystitis	20[redacted]/ 20[redacted]/ 6	TP1/ 50/ 55	Grade 3	NR/ NC/ REC	NONP

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Placebo/Female/4[redacted]y/Asian/Not Hispanic or Latino/14[redacted]cm/7[redacted].5kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Blood and lymphatic system disorders/ 溶血/ hemolysis	20[redacted]T19:00/ 20[redacted]T14:00/ 2	TP2/ 143/ 144	Grade 3	NR/ NC/ REC	OTH

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Placebo/Female/4[redacted]y/White/Not Hispanic or Latino/16[redacted]cm/10[redacted]kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Infections and infestations/ 胃腸炎/ gastroenteritis	20[redacted]/ 20[redacted]/ 9	PRE/ -59/ -51	Grade 3	NR/ NA/ REC	MED, NONP
Gastrointestinal disorders/ 下痢/ Diarrhoea	20[redacted]/ 20[redacted]/ 2	LTE/ 361/ 362	Grade 2	NR/ NC/ REC	MED
Investigations/ 体温上昇/ Increased Temperature	20[redacted]/ 20[redacted]/ 4	LTE/ 361/ 364	Grade 2	NR/ NC/ REC	MED

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Placebo/Female/6[redacted]y/White/Not Hispanic or Latino/16[redacted].4cm/6[redacted].1kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Ear and labyrinth disorders/ 回転性めまい/ Vertigo	20[redacted]/ 20[redacted]/ 4	TP2/ 145/ 148	Grade 3	NR/ NC/ REC	NONP

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Placebo/Male/6[redacted]y/White/Not Hispanic or Latino/18[redacted]cm/8[redacted].1kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Blood and lymphatic system disorders/ 血管外溶血/ extra vascular haemolysis secondary to infection	20[redacted]/ 20[redacted]/ 5	PRE/ -31/ -27	Grade 3	NR/ NA/ REC	OTH

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Placebo/Male/7[redacted]y/Asian/Not Hispanic or Latino/17[redacted].4cm/6[redacted].4kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
General disorders and administration site conditions/ 疾患進行/ Worsening of PNH	20[redacted]/ 20[redacted]/ 8	LTE/ 197/ 204	Grade 3	NR/ NA/ REC	MED, OTH

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Placebo/Male/7[redacted]y/White/Not Hispanic or Latino/17[redacted]cm/8[redacted].7kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Cardiac disorders/ 心囊液貯留/ SYMPTOMATIC PERICARDIUM EFFUSION	20[redacted]/ 20[redacted]/ 7	LTE/ 369/ 375	Grade 3	NR/ NC/ REC	N

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Placebo/Female/3[redacted]y/White/Hispanic or Latino/16[redacted]cm/7[redacted]kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: NA)

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Nervous system disorders/ 頭痛/ HEADACHE	20[redacted]/ 20[redacted]/ 3	TP1/ 27/ 29	Grade 2	NR/ NC/ REC	N
Nervous system disorders/ 頭痛/ HEADACHE	20[redacted]/ 20[redacted]/ 32	TP1/ 33/ 64	Grade 2	NR/ NC/ REC	N

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.
Source: ADaM.ADSL ADaM.ADAE Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:17:29 FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/listings/production/programs/l-ae.sas

Listing 16.2.7.1.3
Serious Adverse Events
Safety Set

Patient: [redacted] (Placebo/Female/5[redacted]y/Not Reported/Not Reported/16[redacted]cm/6[redacted]kg, First TP1 dose: 20[redacted], First TP2 dose: 20[redacted])

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	AE Start Date Time/ AE End Date Time/ Duration (days)	Phase/ Start Day/ End Day	Toxicity	Relationship/ Action Taken/ Outcome	Other Action Taken
Blood and lymphatic system disorders/ 貧血/ worsening anemia	20[redacted]T15:25/ 20[redacted]/ 3	TP1/ 6/ 8	Grade 2	NR/ NC/ REC	OTH
Gastrointestinal disorders/ 腹痛/ abdominal pain	20[redacted]T15:25/ 20[redacted]/ 3	TP1/ 6/ 8	Grade 2	NR/ NC/ REC	N
Nervous system disorders/ 頭痛/ headaches	20[redacted]/ 20[redacted]/ 2	TP2/ 107/ 108	Grade 1	REL/ NC/ REC	N
Infections and infestations/ COVID−19/ Covid-19 infection	20[redacted]T23:00/ 20[redacted]/ 13	LTE/ 387/ 399	Grade 3	NR/ NC/ REC	MED

PRE = Pre-Treatment; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2; LTE = Long Term Extension
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA version 25.1.
AE start day and end day are in reference to first dose date.
Relationship: NR=Not Related; REL=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WTHD=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
Outcome: NORC=Not Recovered/Not Resolved; RCSQ=Recovered/Resolved with Sequelae; RCNG=Recovering/Resolving; REC=Recovered/Resolved; FATL=Fatal; UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None; MED=Medication; NONP=Non-Pharmacologic Therapy/Procedure; OTH=Other.

2.7.5　参考文献

1　2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要で引用した参考文献

該当なし

2　2.7.2 臨床薬理の概要で引用した参考文献

M2.7.2-6 項を参照

3　2.7.3 臨床的有効性の概要で引用した参考文献

該当なし

4　2.7.4 臨床的安全性の概要で引用した参考文献

該当なし

TABLE OF CONTENTS

1 第 1 相試験【ACH471-001】（海外） 2
2 第 1 相試験【ACH471-002】（海外） 7
3 第 1 相試験【ACH471-005】（海外） 13
4 第 1 相試験【ACH471-006】（海外） 19
5 第 1 相試験【ACH471-009】（海外） 24
6 第 1 相試験【ACH471-010】（海外） 30
7 第 1 相試験【ACH471-011】（海外） 40
8 第 1 相試験【ACH471-012】（海外） 48
9 第 1 相試験【ACH471-013】（海外） 57
10 第 1 相試験【ACH471-014】（海外） 66
11 第 1 相試験【ACH471-016】（海外） 82
12 第 1 相試験【ACH471-017】（海外） 89
13 第 1 相試験【ALXN2040-HV-101】（海外） 110
14 第 1 相試験【ALXN2040-HV-119】（海外） 118
15 第 2 相試験【ACH471-100】（海外） 126
16 第 2 相試験【ACH471-101】（海外） 132
17 第 2 相試験【ACH471-103】（海外） 225
18 第 3 相試験【ALXN2040-PNH-301】（国際共同） 231

1　第 1 相試験【ACH471-001】（海外）

1.1　試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　　第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-001】

治験の標題： 健康被験者を対象にダニコパンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する単回投与用量漸増試験	
治験実施計画書番号：ACH471-001	
治験実施施設：1 施設	
治験期間： 最初の被験者の登録日（同意取得日）：2016 年 2 月 4 日 最後の被験者の試験完了日：2016 年 6 月 21 日	**開発段階：** 第 1 相
目的： **主要目的：** • 健康被験者を対象に単回用量漸増経口投与後のダニコパン（別称：ACH-0144471）の安全性及び忍容性を明らかにする。 **副次目的：** • 健康被験者を対象に単回用量漸増経口投与後のダニコパンの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。 • ダニコパンの PK と補体第二経路の活性阻害の関連性（PK／薬力学的作用［PD］）を評価する。	
方法： 本試験は、第 1 相、first in human、単一施設、ランダム化、二重盲検（被験者及び治験責任医師は盲検、治験依頼者は非盲検）、プラセボ対照、単回投与用量漸増試験である。ダニコパンは単回経口投与とした。初回投与グループ（Group 1）では 12 名を実薬群及びプラセボ群に 1:1 の比（実薬群 6 名及びプラセボ群 6 名）でランダム割付けし、残りの用量グループでは各グループ 8 名を実薬群及びプラセボ群に 3:1 の比（実薬群 6 名及びプラセボ群 2 名）でランダム割付けした。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：計 28 名（実薬群 18 名、プラセボ群 10 名）を 3 用量グループに割り付けることとした。脱落例を補充するために被験者の追加登録を可能とした。4 用量グループ以上を登録する場合、各用量グループで実薬群 6 名、プラセボ群 2 名を登録することとした。 解析時：計 44 名（実薬群 30 名、プラセボ群 14 名）を 5 用量グループに割り付けた。	
診断及び組入れ基準： ［選択基準］ 以下の基準をすべて満たす被験者を本試験の組入れ対象とした。 1.　21 歳以上 55 歳以下の健康な男女（人種を問わない）。 2.　詳細な病歴、身体検査、血圧及び脈拍数、12 誘導心電図（ECG）、並びに臨床検査の結果に臨床的に重要な異常が認められない健康な者。 3.　体格指数が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下かつ体重が 50 kg 以上。	

4. 以下のいずれかの定義に当てはまる妊娠の可能性がない女性：
   a. 治験薬投与の 6 ヵ月以上前に子宮摘出術、両側卵管卵巣摘出術又は両側卵巣摘出術による外科的不妊手術を受けている。
   b. 閉経後で、治験薬投与前 1 年以上無月経であり、血清中卵胞刺激ホルモンが閉経後状態の値である。
5. 治験実施施設入所時から少なくとも治験薬最終投与後 90 日まで、性交渉を控えること又は性交渉時にコンドームを使用すること、及び精子を提供しないことに同意する男性。
6. 選択基準及び除外基準に関する質問に回答する意思がある者。
7. 本試験への参加に関する同意書に自発的に署名する者。
8. 来院スケジュール、投与計画、臨床検査、PK 検体採取スケジュール、及びその他の治験手順に従う意思及び能力がある者。

［除外基準］

以下のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。

1. 重大な心血管、肺、肝、腎、血液、消化管、内分泌、免疫、皮膚、神経、又は精神疾患の既往歴又は臨床的に重要な所見があると治験責任医師が判断した者。
2. 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある状態（例：胃切除術）（胆嚢摘出術は許容）にある者。
3. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス、及び/又は C 型肝炎ウイルスの検査で陽性である者。
4. スクリーニング時に補体 C3 タンパク又は補体 C4 タンパクが基準値上限（ULN）の 110%を超えた又は基準値下限（LLN）の 90%未満であった者。
5. スクリーニング時に、補体第二経路の総活性（AH50）又は古典経路の総活性（CH50）の測定結果が基準範囲外であった者。
6. Day −1 又は Day 1 の Hour 0 時点の体温が 38°C 以上であった者。
7. 治験薬投与前 14 日以内での発熱性疾患の既往歴又はその他の感染症が確認された者。
8. 髄膜炎菌感染症の既往歴を有する者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴を有する第一度近親者がいる者。
9. β-ラクタム系薬剤（ペニシリン、アミノペニシリン系、セファロスポリン系及びカルバペネム系）に対する過敏症反応の既往歴を有する者。
10. スクリーニング時又は Day −1 の尿中薬物検査の結果が陽性であった者。
11. 現在、喫煙者（治験薬投与前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者）、又はスクリーニング時若しくは Day −1 にコチニン検査で陽性であった者。
12. 治験薬投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内での 21 drinks／週（1 drink はワイン 150 mL［5 オンス］、ビール 360 mL［12 オンス］又は強い酒類 45 mL［1.5 オンス］）を超える日常的なアルコール摂取の既往歴がある者。
13. 治験薬投与前 30 日以内に治験に参加した者。
14. スクリーニング時及び Day 1 の治験薬投与前に、12 誘導 ECG で臨床的に重大な所見があると治験責任医師又は委任された者が判断した者。
15. スクリーニング時又は Day 1 の治験薬投与前に、12 誘導 ECG で以下のいずれかの測定値（3 回分の平均値）が認められた者：

a. QTcF が 450 msec を超える。
b. PR 間隔が 220 msec を超える。
c. QRS 間隔が 120 msec を超える。

16. スクリーニング時又は Day −1 のいずれかで、臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた者、又は以下のいずれかに該当する者：
    a. 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える、又は Cockcroft-Gault 式（[140−年齢]×体重［kg］／72 ×血清クレアチニン［mg/dL]）によるクレアチニンクリアランス推定値が 80 mL/分未満。
    b. 血清アラニンアミノトランスフェラーゼが ULN を超える。
    c. 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN を超える。
    d. 好中球絶対数が LLN 未満。
    e. 次の凝固異常プロファイルが認められる：血小板数が LLN 未満、部分トロンボプラスチン時間が ULN を超える、国際標準比が ULN を超える、又はプロトロンビン時間が ULN を超える。
    f. ヘモグロビンが LLN 未満。
17. 以下の禁止薬を使用する者：
    a. 治験薬投与前 14 日（又は半減期［既知の場合］の 5 倍の期間のいずれか長い方）以内から試験完了まで（フォローアップ来院を含む）の処方薬（全身及び局所）。
    b. 治験薬投与前 14 日以内の一般用医薬品（ビタミン剤、ハーブサプリメント及び栄養補助食品等）。
    c. 治験薬投与前 28 日以内の肝ミクロソーム酵素であるチトクローム P450（CYP450）の活性を誘導又は阻害することが知られている薬剤（例：キニーネ）。
    d. 治験薬投与前 28 日以内のホルモン療法／ホルモン補充療法。
18. 1 日平均 8 杯を超えるコーヒー若しくはその他のカフェイン含有飲料、又は 1 日平均 7 缶を超えるコーラを摂取する者。
19. 治験薬投与前 3 ヵ月以内に 500 mL を超える献血又は失血をした者。
20. 臨床的に重大な薬物アレルギーの既往歴があると治験責任医師が判断した者。
21. 理由は問わず、治験実施計画書を遵守する意思及び能力がない者。
22. 試験期間中又は治験薬最終投与後 90 日以内に妊娠中、授乳中又は妊娠予定の女性パートナーがいる者。
23. 治験薬投与後 30 日以内に弱毒生ワクチンの接種、又は 14 日以内に他のワクチンの接種を受けた者。
24. 治験薬投与前 6 ヵ月以内に輸血又は血液製剤を投与された者。

治験薬、用法・用量：

治験薬として経口投与用のダニコパン液体充填カプセル（LFC）及び外観上識別不能なプラセボカプセルを経口投与した。

実薬群：

- グループ 1（空腹時）：6 名：ダニコパン 200 mg
- グループ 2（空腹時）：6 名：ダニコパン 600 mg
- グループ 3（空腹時）：6 名：ダニコパン 1200 mg

- グループ 4（空腹時）: 6 名 : ダニコパン 2400 mg。1200 mg を 12 時間間隔（Day 1 の Hour 0 及び Hour 12）で 2 回投与。
- グループ 5（中脂肪食摂食後）: 6 名 : ダニコパン 1200 mg

実薬のロット番号 : [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

プラセボ群 :

- グループ 1（空腹時）: 6 名
- グループ 2（空腹時）: 2 名
- グループ 3（空腹時）: 2 名
- グループ 4（空腹時）: 2 名
- グループ 5（中脂肪食摂食後）: 2 名

プラセボのロット番号 : [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

治療期間 :

約 28 日（スクリーニング期間を除く）

評価項目 :

薬物動態 :

Day 1～7 の各測定時点で全被験者から血液試料を採取し、血漿中ダニコパン濃度をバリデートされた分析法で測定した。血漿中ダニコパンの PK パラメータ（最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］、最高血漿中濃度［C_{max}］、濃度時間曲線下面積［AUC］等）を算出した。

薬力学的作用 :

Day 1～7 の各測定時点で全被験者から血液試料を採取し、ex vivo での血清中補体第二経路活性及び血漿中 Bb 濃度（酵素免疫定量法［ELISA］で測定）を測定した。

安全性 :

有害事象の発現及び標準的な臨床モニタリング（前治療及び併用療法、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG 等）により安全性及び忍容性を評価した。

統計手法 :

各プラセボ群の被験者データを併合し、1 つのプラセボ群として解析し、ダニコパンの安全性及び忍容性をプラセボと比較した。実薬群のデータは各用量データに加えて、全実薬群の併合データを用いて全体的なダニコパンの安全性を評価した。

バリデートされたノンコンパートメントモデルを用い、血漿中ダニコパンの PK パラメータを算出した。これらのパラメータを用いて治験薬の薬物速度論的特性を評価することとした。

結果の要約 :

薬物動態の結果 :

200～1200 mg の用量範囲でダニコパンを単回投与した結果、C_{max} 及び AUC_{∞} は用量比を下回って増加した。また、投与直後に血漿中ダニコパン濃度が測定可能であった。

空腹時に投与した各用量（ダニコパン 200～1200 mg）では t_{max} の中央値は同程度（1.50～2.50 時間）であった。空腹時単回投与後のダニコパンの半減期（$t_{½}$）の平均値は約 7～10 時間であった。ダニコパンの腎排泄率は低く、空腹時単回投与後の腎排泄率は 1%未満であった。また、ダニコパンの腎排泄量は線形性を示した。

中脂肪食摂食後にダニコパン 1200 mg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値は、空

腹時投与時と比較してそれぞれ約 59%及び約 48%増加した。ダニコパンの t_{max} は中脂肪食摂食後及び空腹時での投与で同程度であった。中脂肪食摂食後（グループ 5）でのダニコパンの濃度時間プロファイルでは 2 つ目のピークがみられたが、これは被験者 ACH471-001-[redacted] の最大曝露が他の被験者よりも遅れたことに起因する可能性がある。

薬力学的作用の結果：

ex vivo の血清中補体第二経路活性の評価の結果、全グループで、ダニコパン単回投与直後に補体第二経路活性がほぼ完全に阻害されることが示された。約 80%を超える補体第二経路活性阻害が早期に認められ、高用量のダニコパン投与時にはこの阻害率がさらに長期間維持された。強力な阻害作用はダニコパン 1200 mg の 1 日 2 回投与時でも認められた。

また、血漿中 Bb 濃度がダニコパン投与後に低下したことから、補体第二経路活性が in vivo で阻害されたことが示された。血漿中 Bb 濃度はダニコパン投与後 8～16 時間に最低値となり、高用量グループで最低値になる時期は低用量グループよりも一貫して遅延した。血漿中 Bb 濃度は最低値に至った後は徐々に回復し、用量が低いほど回復が早かったが、いずれの用量でも投与後 48 時間までに元の値まで回復した。

以上から、ダニコパン 200～1200 mg の単回投与により補体第二経路活性が強力に阻害されることが示された。

安全性の結果：

全体として、すべての用量でダニコパンの忍容性は良好であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の発現割合は実薬群とプラセボ群で同程度であった。MedDRA の器官別大分類（SOC）、基本語（PT）又は用量に基づく有害事象に特定の傾向は認められなかった。実薬を単回投与した被験者（グループ 1 の被験者 ACH471-001-[redacted]：ダニコパン 200 mg を投与）で、投与 3 日後に臨床的に重要な ECG 所見である「心房細動」1 件が認められた。この「心房細動」は重篤な有害事象であったが、治験薬と関連なしと判断された。この他に、臨床的に重要な ECG 所見、発熱（38ºC 以上）及び治験薬投与中に発現したバイタルサインの顕著な変化は認められなかった。

重篤な有害事象は、「前兆を伴わない片頭痛」（グループ 1 の被験者 ACH471-001-[redacted]：プラセボを投与）、「心房細動」（グループ 1 の被験者 ACH471-001-[redacted]：ダニコパン 200 mg を投与）が各 1 名に発現し、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

結論：

本試験は first in human 試験であり、全用量でダニコパンの忍容性は良好であった。ダニコパンは D 因子阻害剤として補体第二経路を強力に阻害し、ダニコパンの作用機序が初めて確認された。概して、ダニコパンの血漿中濃度が高いほど、補体第二経路のほぼ完全な阻害が長期間継続した。本試験全体で、安全性、忍容性、PK 又は PD 上の懸念は認められなかった。

報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2　第 1 相試験【ACH471-002】（海外）

1.1　試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-002】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　　第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-002】

治験の標題： 健康被験者を対象にダニコパンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する反復投与用量漸増試験	
治験実施計画書番号：ACH471-002	
治験実施施設：1 施設	
治験期間： 最初の被験者の登録日（同意取得日）：2016 年 5 月 21 日 最後の被験者の試験完了日：2017 年 1 月 11 日	**開発段階：**第 1 相
目的： **主要目的：** • 健康被験者を対象にダニコパン（別称：ACH-0144471）の用量を漸増し、7 日間又は 14 日間、反復経口投与したときの安全性及び忍容性を明らかにする。 **副次目的：** • 健康被験者を対象にダニコパンの用量を漸増し、反復経口投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。 • 健康被験者を対象にダニコパンの用量を漸増し、反復経口投与したときの薬力学的作用（PD）プロファイルを評価する。 • 反復投与時のダニコパンの PK と補体第二経路活性阻害による PD の関連性（PK／PD）を評価する。	
方法： 本試験は健康被験者を対象とした単一施設、ランダム化、二重盲検（被験者及び治験責任医師は盲検、治験依頼者は非盲検）、プラセボ対照、反復投与用量漸増試験であり、ダニコパンを被験者に反復投与した初めての試験であった。各被験者にダニコパン又はプラセボを反復投与し、投与期間は 7 日間、14 日間、又は新たに得られたデータに基づき決定した期間とした。また、新たに得られたデータに基づき投与レジメン（1 日 1 回［QD］、1 日 2 回［BID］、1 日 3 回［TID］）を決定することとした。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：計 46 名（実薬群 32 名、プラセボ群 14 名）を 4 用量コホートに割り付ける。新たに得られたデータに基づきコホート追加を可能とした。 解析時：計 45 名（実薬群 31 名、プラセボ群 14 名）を 4 用量コホートにランダム割付けした。	
診断及び組入れ基準： ［選択基準］ 以下の基準をすべて満たす被験者を本試験の組入れ対象とした。 1.　25 歳以上 55 歳以下の健康な男女（人種を問わない）。 健康の定義は、詳細な病歴、身体検査、血圧及び心拍数、12 誘導心電図（ECG）、並びに臨	

床検査の結果に臨床的に重要な異常が認められない状態とする。
2. 体格指数が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下かつ体重が 50 kg 以上。
3. 以下のいずれかの定義に当てはまる妊娠の可能性がない女性：
   a. 治験薬投与の 6 ヵ月以上前に子宮摘出術、両側卵管卵巣摘出術又は両側卵巣摘出術による外科的不妊手術を受けている。
   b. 閉経後で、治験薬投与前 1 年以上無月経であり、血清中卵胞刺激ホルモンが閉経後状態の値である。

   男性の場合、治験実施施設入所時から少なくとも治験薬最終投与後 90 日まで、性交渉を控えること又は性交渉時にコンドームを使用すること、及び精子を提供しないことに同意する者。
4. 選択基準及び除外基準に関する質問に回答する意思がある者。
5. 本試験への参加に関する同意書に自発的に署名する者。
6. 来院スケジュール、投与計画、臨床検査、PK 検体採取スケジュール、及びその他の治験手順に従う意思及び能力がある者。

［除外基準］
以下のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。
1. 重大な心血管、肺、肝、腎、血液、消化管、内分泌、免疫、皮膚、神経、又は精神疾患の既往歴又は臨床的に重要な所見があると治験責任医師が判断した者。
2. 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある状態（胃切除術、胆嚢摘出術等）にある者。
3. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス、及び/又は C 型肝炎ウイルスの検査で陽性である者。
4. スクリーニング時に補体 C3 タンパク又は補体 C4 タンパクが基準値上限（ULN）の 110%を超えた又は基準値下限（LLN）の 90%未満であった者。
5. スクリーニング時に、補体第二経路の総活性（AH50）又は古典経路の総活性（CH50）の測定結果が基準範囲外であった者。
6. Day −1 又は Day 1 の Hour 0 時点で体温が 38°C 以上であった者。
7. 治験薬初回投与前 14 日以内での発熱性疾患の既往歴又はその他の感染症が確認された者。
8. 髄膜炎菌感染症の既往歴を有する者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴を有する第一度近親者がいる者。
9. β-ラクタム系薬剤、ペニシリン、アミノペニシリン系薬剤、フルオロキノロン系薬剤（特にシプロフロキサシン等）、セファロスポリン系薬剤及びカルバペネム系薬剤に対する過敏症反応の既往歴を有する者。
10. スクリーニング時又は Day −1 の尿中薬物検査の結果が陽性であった者。尿中薬物には少なくとも、アンフェタミン系薬剤、バルビツール系薬剤、コチニン、コカイン代謝物、アヘン剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、及びカンナビノイド系薬剤が含まれる。
11. 現在、喫煙者（治験薬初回投与前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者）、又はスクリーニング時若しくは Day −1 にコチニン検査で陽性であった者。
12. 治験薬初回投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内での 21 drinks／週（1 drink はワイン 150 mL［5 オンス］、ビール 360 mL［12 オンス］又は強い酒類 45 mL［1.5 オンス］）を超える日常的なアルコール摂取の既往歴がある者。

13. 治験薬初回投与前 30 日以内に治験に参加した者。
14. スクリーニング時及び Day 1 の治験薬投与前に、12 誘導 ECG で臨床的に重大な所見があると治験責任医師又は委任された者が判断した者。臨床的に重大な所見とは、測定値 3 回分の平均値で以下のいずれかに該当する所見とする：
    a. QTcF が 450 msec を超える。
    b. PR 間隔が 220 msec を超える。
    c. QRS 間隔が 120 msec を超える。
15. スクリーニング時又は Day −1 で、以下に示すいずれかの臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた者：
    a. 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える、又は Cockcroft-Gault 式（[140−年齢］×体重［kg］／72 ×血清クレアチニン［mg/dL]）によるクレアチニンクリアランス推定値が 80 mL/分未満。
    b. アラニンアミノトランスフェラーゼが ULN を超える。
    c. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN を超える。
    d. アルカリホスファターゼが ULN を超える。
    e. スクリーニング時の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍を超える。
    f. 好中球絶対数が LLN 未満。
    g. 次の凝固異常プロファイルが認められる：血小板数が LLN 未満、部分トロンボプラスチン時間が ULN を超える、国際標準比が ULN［1.3］を超える、又はプロトロンビン時間が ULN を超える。
    h. ヘモグロビンが LLN 未満。
16. 胆汁うっ滞の所見又は既往歴がある者。
17. 以下の禁止薬を使用する者：
    a. 治験薬初回投与前 14 日（又は半減期［既知の場合］の 5 倍の期間のいずれか長い方）以内から試験完了まで（フォローアップ来院を含む）の処方薬（全身及び局所）。シプロフロキサシンの使用（鼻咽頭の除菌を目的とし、治験薬投与前 7〜10 日に投与）は許容する。
    b. 治験薬初回投与前 14 日以内の一般用医薬品（脂溶性ビタミン剤［ビタミン A、D、E 及び K（水溶性のビタミン B 及び C は禁止せず)]、ハーブサプリメント及び栄養補助食品等)。
    c. 治験薬初回投与前 28 日以内の肝ミクロソーム酵素であるチトクローム P450（CYP450）の活性を誘導又は阻害することが知られている薬剤（例：キニーネ)。シプロフロキサシンの使用（鼻咽頭の除菌を目的とし、治験薬投与前 7〜10 日に投与）は許容する。
    d. 治験薬初回投与前 28 日以内のホルモン療法／補充療法。
18. 1 日平均 8 杯を超えるコーヒー若しくはその他のカフェイン含有飲料、又は 1 日平均 7 缶を超えるコーラを摂取する者。
19. 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に 500 mL を超える献血又は失血をした者。
20. 臨床的に重大な薬物アレルギーの既往歴があると治験責任医師が判断した者。
21. 理由は問わず、治験実施計画書を遵守する意思及び能力がない者。
22. 試験期間中又は治験薬最終投与後 90 日以内に妊娠中、授乳中又は妊娠予定の女性パートナーがいる者。

23. 治験薬初回投与後 30 日以内に弱毒生ワクチンの接種、又は 14 日以内に他のワクチンの接種を受けた者。
24. 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内に輸血又は血液製剤を投与された者。
25. ジルベール症候群の診断又は既往歴があると治験責任医師が判断した者。

治験薬、用法・用量：

実薬群：

ダニコパン液体充填カプセル（LFC）を治験実施施設で用時調製し、被験者に経口投与した。

- コホート 1（空腹時）：8 名：ダニコパン 200 mg を BID 投与
- コホート 2（空腹時）：7 名：ダニコパン 500 mg を BID 投与
- コホート 3（空腹時）：8 名：ダニコパン 800 mg を BID 投与
- コホート 4（空腹時）：8 名：ダニコパン 75 mg を TID 投与

実薬のロット番号：

コホート 1 及び 2：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

コホート 3：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

コホート 4：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

プラセボ群：

外観上識別不能なプラセボカプセルを治験実施施設で用時調製し、被験者に経口投与した。

- コホート 1（空腹時）：8 名：プラセボを BID 投与
- コホート 2（空腹時）：2 名：プラセボを BID 投与
- コホート 3（空腹時）：2 名：プラセボを BID 投与
- コホート 4（空腹時）：2 名：プラセボを TID 投与

プラセボのロット番号：

コホート 1 及び 2：[redacted]

コホート 3：[redacted] 及び [redacted]

コホート 4：[redacted]

治療期間：

投与期間は最長 14 日（追跡期間は Day 42 まで）

評価項目：

薬物動態：

各測定時点で全被験者から血液試料を採取し、血漿中又は血清中ダニコパン濃度をバリデートされた分析法で測定した。標準的な PK パラメータ（最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］、濃度時間曲線下面積［AUC］等）を算出した。

算出した PK パラメータは、記述統計（被験者数、平均値／幾何平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値）を用いて各コホートの用量別に要約した。

薬力学的作用：

各測定時点で全被験者から血液試料を採取し、ex vivo での血清中補体第二経路活性及び Bb や D 因子等の他の活性マーカーを測定した。

安全性：

有害事象の発現及び標準的な臨床モニタリング（前治療及び併用療法、身体検査、臨床検査、バ

イタルサイン、並びに 12 誘導 ECG）により安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

連続変数はすべて記述統計（被験者数、欠測データ数、平均値及び SD、最小値、中央値、並びに最大値）を用いて、ダニコパンの各用量及びプラセボで要約した。カテゴリー変数はすべて頻度及び割合を用いて、ダニコパンの各用量及びプラセボで要約した。プラセボは全コホートから得たプラセボのデータを併合し、1 つのプラセボ群として解析した。欠測値の補完は行わなかった。

結果の要約：

薬物動態の結果：

血漿中ダニコパンの PK 解析結果から、反復投与後の PK プロファイルは単回投与時と同様であることが示された。反復投与時の血漿中ダニコパン濃度の累積係数は、用量増加とともに上昇したが、その上昇の程度は概して中程度で、定常状態での C_{max} の累積係数は 2 未満であった。全身曝露量の平均値は、200～800 mg BID の用量範囲では用量に比例して増加した。投与前の血漿中濃度との比較から、ダニコパンは投与開始後およそ 2 日目に定常状態に達することが示唆された。全用量でダニコパンの最終投与終了後の半減期は約 6～10 時間であった。

薬力学的作用の結果：

ダニコパンの投与後、補体第二経路活性の ex vivo バイオマーカーは強力に阻害された。補体第二経路活性の完全又はほぼ完全な阻害期間は、ダニコパンの用量と相関性があり、用量が増加するにつれて阻害期間は延長した。ダニコパン投与後、Bb 濃度の in vivo バイオマーカーはアッセイの検出限界値まで低下したが、プラセボ群では Bb 濃度に大きな変化はなかった。ダニコパン投与期間中（7 又は 14 日間）、Bb 濃度の低下は持続した。一方、ダニコパン投与を中止すると Bb 濃度はベースラインを超える値まで上昇し、最終投与から約 36～48 時間後に全用量群で Bb 濃度の中央値のピークが認められた（本試験で最大の ALT 上昇が認められた被験者で、最大の Bb 濃度の再上昇が認められた［いずれの事象も最終投与終了後］）。

安全性の結果：

全体として、健康被験者に対するダニコパン 200 mg BID、14 日間反復投与及び 75 mg TID、7 日間反復投与の忍容性は良好であったが、高用量コホートの実薬群の 2 名で Grade 3 又は 4 の ALT 上昇が認められた。これらを除き、ALT の上昇はいずれも Grade 1 までであり、Grade 1 の ALT 上昇の発現割合は各実薬群及びプラセボ群で同程度であった。ALT の異常はすべて一過性で、ビリルビン上昇とは関連せず、代償性肝硬変には至らず無治療で回復した。実薬 200 mg BID 投与群及び実薬 75 mg TID 投与群のいずれでも ALT 上昇は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。高用量コホートの実薬群の被験者で、添加剤が原因と考えられる胃腸障害が認められたが、治験薬投与前に被験者が軽食をとると緩和され、事象が認められた全被験者で試験期間中に無治療で回復した。臨床的に重要な感染症は認められなかった。

結論：

全体で、ダニコパン反復投与の忍容性は 2 つの低用量コホート（200 mg BID を 14 日間又は 75 mg

TID を 7 日間）で良好であったが、高用量コホートの実薬群の 2 名で Grade 3 又は 4 の一過性 ALT 上昇が認められた。これらの事象は綿密なモニタリング期間後に無治療で回復した。添加剤が原因と考えられる胃腸障害が高用量コホートの実薬群の被験者で認められたが、治験薬投与前に被験者が軽食をとると緩和され、事象が認められた全被験者で試験期間中に無治療で回復した。血漿中ダニコパンの PK 解析結果から、反復投与後の PK プロファイルは単回投与時と同様であることが示された。ダニコパンは D 因子阻害剤として補体第二経路を強力に阻害したことから、単回投与用量漸増試験と同様に、本試験でもダニコパンの作用機序が再確認された。補体第二経路活性の完全な阻害（又はほぼ完全な阻害）は、血漿中ダニコパン濃度と概して相関性があり、血漿中濃度が増加するにつれて阻害期間は延長した。全体で、安全性、忍容性、PK 又は PD 上の懸念は認められなかった。

報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

3　第 1 相試験【ACH471-005】（海外）

1.1　試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-005】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　　第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-005】

治験の標題： 健康男性被験者を対象とした ^{14}C-ダニコパンの第 1 相、オープンラベル、単回投与、吸収、分布、代謝、排泄（ADME）試験	
治験実施計画書番号：ACH471-005	
治験実施施設： 1 施設	
治験期間： 最初の被験者の同意取得日：2017 年 9 月 14 日 最後の被験者の最終観察日：2017 年 10 月 15 日	**開発段階：** 第 1 相
目的： 主要目的 • 健康男性被験者に ^{14}C-ダニコパンを 150 mg の用量で単回経口投与したときの尿中及び糞便中の総放射能の総回収率及び相対排泄率を測定する。 • 健康男性被験者に ^{14}C-ダニコパンを 150 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中ダニコパンの薬物動態（PK）並びに血液及び血漿中の総放射能の PK を明らかにする。 • （可能な場合）健康男性被験者に ^{14}C-ダニコパンを 150 mg の用量で単回経口投与したときのダニコパンの主要代謝物を同定する。 副次目的 • 必要に応じて、ダニコパンの代謝物の PK プロファイルを明らかにする。 • 健康男性被験者に ^{14}C-ダニコパンを 150 mg の用量で単回経口投与したときの安全性を評価する。	
方法： 本試験はオープンラベル試験であり、約 100 μCi の ^{14}C を含む ^{14}C-ダニコパンを 150 mg の用量で健康男性被験者に単回経口投与したときの放射能の ADME を評価した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：8 名、解析時：8 名登録（全 8 名が試験を完了し、PK 及び安全性の解析対象）	
診断及び組入れ基準： ［選択基準］ 以下の基準を満たす被験者を本試験の組入れ対象とした。 1. スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性（人種を問わない）。健康とは、詳細な病歴、身体検査、血圧及び脈拍数の測定、12 誘導心電図並びに臨床検査で臨床的に重要な異常がないことと定義する。 2. 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、及び体重が 50 kg 以上 100 kg 以下の者。 3. 規則正しい毎日の排便がある者（すなわち、1 日 1 回以上の排便）。 4. スクリーニングの 3 ヵ月以上前からタバコ又はニコチン製品を使用していない非喫煙者又は	

元喫煙者。
5. 精管切除術を受けていない男性の場合、入院から治験薬の最終投与後少なくとも 90 日まで、性的禁欲、又は性交渉の際にコンドームと殺精子剤（及び、女性パートナーが妊娠可能な場合は許容可能な追加の避妊法）を併用すること、並びに精子提供を行わないことに同意する者。治験薬投与の 4 ヵ月以上前に精管切除を受けた男性には制限を設けない。
6. 選択基準及び除外基準に関する質問に回答する意思がある者。
7. 本試験への参加に対する自由意思による文書での同意がある者。
8. 来院スケジュール、投与計画、臨床検査、PK 検体採取スケジュール、及びその他の試験手順に従う意思及び能力を有する者。

［除外基準］
以下のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。
1. 重大な心血管、肺、肝、腎、血液、消化管、内分泌、免疫、皮膚、神経、又は精神疾患の既往歴又は臨床的に重要な所見があると治験責任医師（又は委任された者）が判断する者。
2. 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある状態、又は持続性、慢性若しくは間欠性の悪心、嘔吐若しくは下痢を伴う重大な胃腸障害の既往歴を有する者、又は薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある現在若しくは最近（スクリーニング前 6 ヵ月以内）の胃腸疾患を有する者。虫垂切除、胆嚢切除及びヘルニア修復の既往歴は、合併症を伴わなければ許容される。
3. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）及び／又は C 型肝炎ウイルス（HCV）の検査結果が陽性である者。
4. Day 1 に活動性細菌感染若しくは臨床的に重要な活動性ウイルス感染、38°C を超える体温、若しくはその他の感染の所見が認められた、又は Day 1 前の 7 日以内に発熱性疾患の既往歴がある者。
5. スクリーニングの前年に、連続した X 線検査、コンピュータ断層撮影検査、バリウムミール、放射線曝露モニタリングを必要とする職業への就業等によって、>5 mSv（>500 mrem）の重大な放射線量に曝露した者。
6. 本試験の Day 1 前 4 ヵ月以内に、治験責任医師が曝露を認識している放射性標識薬物の試験に参加した者。又は、本試験の Day 1 前 6 ヵ月以内に、治験責任医師が曝露を認識していない放射性標識薬物の試験に参加した者。本試験及び本試験開始前 4～12 ヵ月以内に実施された最大 2 つの放射性標識薬物試験での計 12 ヵ月間の曝露量は、米国連邦規則集（CFR）で安全とされている推奨値範囲内（US Title 21 CFR 36.1：過去に投与された放射性標識治験薬の半減期を考慮し、全身の年間曝露量が 5000 mrem 未満）である。
7. スクリーニング時又は Day −1 の尿中薬物検査が陽性、又は尿中コチニンが陽性の者。
8. アルコール乱用の既往がある、又は治験責任医師（又は委任された者）がアルコール過剰摂取と判断した者、若しくは入院時に呼気分析装置で陽性の者。
9. 他の治験薬の投与を受け、本治験薬投与開始までに 30 日間又は他の治験薬の半減期の 5 倍の期間（どちらか長い方）を経過していない者。
10. 過去にダニコパンの試験に参加した者。
11. スクリーニング時、入院時（Day −1）又は Day 1 の投与前に、治験責任医師（又は委任された者）が 12 誘導心電図で臨床的に重要な所見があると判断する者。
12. スクリーニング時、入院時（Day −1）、又は Day 1 の投与前の 3 回の 12 誘導心電図で、以下の

いずれかが認められる者。
- Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）の平均値が>450 msec
- 平均 PR 間隔が>220 msec
- 平均 QRS 間隔が>120 msec

13. スクリーニング時又は Day −1 に臨床的に重要な臨床検査値異常が認められ、好中球絶対数、血小板数及びヘモグロビン値が基準範囲外である者。臨床的に重要でない臨床検査値異常は、確認のための再検査を 1 回実施することができた。
14. スクリーニング時若しくは Day −1 に臨床的に重要な臨床検査値異常（1 回の再検査で確認された場合がある）が認められた、又は以下のいずれかに該当する者。
    - 血清クレアチニンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍超、又は Cockcroft-Gault 式（［140 −年齢］×体重［kg］／72×血清クレアチニン［mg/dL］）によるクレアチニンクリアランス推算値が 80 mL/分未満
    - 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN を超えていた者
    - 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN を超えていた者
    - スクリーニング時の総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超
    - アルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 1.5 倍超
15. 治験責任医師によりジルベール症候群の既往歴があると診断される者。
16. 以下の併用禁止薬を使用する者（治験責任医師と治験依頼者の両者が承認した場合を除く）
    - 治験薬投与前 14 日（又は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方）以内の全身及び局所用処方薬。
    - 治験薬投与前 14 日以内の一般用医薬品（脂溶性ビタミン A、D、E、K［水溶性ビタミン B、C は禁止されていない］、ハーブサプリメント、栄養補助食品等）。
    - 治験薬投与前 28 日以内の肝ミクロソーム酵素チトクローム P450（CYP450）活性の誘導薬又は阻害薬（キニーネなど）及び p 糖タンパクの調節因子の誘導薬又は阻害薬。
    - 治験薬投与前 28 日以内のホルモン療法／補充療法。
17. 1 日平均 8 杯を超えるコーヒー若しくはその他のカフェイン含有飲料、又は 1 日平均 7 缶を超えるコーラを摂取する者。
18. スクリーニング前 56 日以内に 500 mL を超える献血又は失血があった者、スクリーニングの 2 週間前以降に血漿を提供した者、又はスクリーニングの 6 週間前以降に血小板を提供した者。
19. 治験責任医師（又は委任された者）により臨床的に重大と判断された薬物アレルギー歴がある者。
20. 何らかの理由で治験実施計画書又は制限事項を遵守する意思又は能力がない者。
21. 試験期間中又は治験薬最終投与後 90 日以内に妊娠中、授乳中、又は妊娠予定の女性パートナーがいる者。
22. 治験薬投与後 30 日以内に弱毒生ワクチンの接種又は 14 日以内に他のワクチンの接種を受けた者。
23. 治験薬投与前 6 ヵ月以内に輸血又は血液製剤の投与を受けた者。
24. β-ラクタム系、ペニシリン、アミノペニシリン系、フルオロキノロン系（特にシプロフロキサシンを含む）、セファロスポリン系、及びカルバペネム系などの一般的に使用されている抗菌薬に対する過敏症反応の既往があり、経験的な抗菌薬療法の適切な実施又は活動性感染症の

治療が困難であると治験責任医師が判断する者。
25. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある者の第一度近親者若しくは家庭内接触者である者。
26. 胆汁うっ滞の所見又は既往歴がある者。
27. 被験者の試験参加が不適切となるような（例えば、被験者の状態を悪化させる可能性がある、試験中に被験者の安全性に影響を及ぼす可能性がある、試験結果に交絡する可能性がある等）臨床的に重要な合併症が存在している、又はその既往歴がある者。

治験薬、用法・用量：

すべての被験者に約 100 μCi の ^{14}C-ダニコパン（ロット／バッチ番号 [redacted]）を含むダニコパンを 151～154 mg の用量（計 2 個の液体充填カプセル）で単回経口投与した。

治療期間：

Day 1 にのみ単回経口投与した。

評価項目：

［薬物動態］

血液、尿及び糞便の検体を採取し、ダニコパンの血漿中濃度並びに総放射能の血漿中、全血中、尿中及び糞便中濃度を測定した。

［安全性］

有害事象、バイタルサイン（体温を含む）、12 誘導心電図、臨床検査及び身体所見

統計手法：

PK 及び安全性データの要約統計量を示した。推測統計法は用いなかった。

結果の要約：

［薬物動態］

被験者に ^{14}C-ダニコパンを 150 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中ダニコパン並びに血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータを Table 2 に示した。

ダニコパンは速やかに全身循環に吸収され、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 1.13 時間（範囲：0.77～2.00 時間）であった。T_{max} 後、血漿中ダニコパン濃度は二相性に低下し、消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は 5.75 時間（範囲：4.39～7.52 時間）であった。総放射能の全身循環への吸収も速やかであり、T_{max} の中央値は血漿中で 1.42 時間（範囲：1.00～3.02 時間）、全血中で 1.28 時間（範囲：1.00～2.00 時間）であった。総放射能の血漿中での $t_{1/2}$ の幾何平均値（1.76 時間）及び全血中での $t_{1/2}$ の幾何平均値（1.43 時間）は、ダニコパンの $t_{1/2}$ の幾何平均値よりも短かった。一方、クロマトグラフィーを用いて測定された血漿中ダニコパンの定量下限と比較して、血漿中及び全血中の総放射能の定量下限が高かったことから、血漿中ダニコパンは投与後 48 時間まで定量可能であったが、血漿中及び全血中の総放射能は投与後 12 時間まで定量可能であった。したがって、血漿中及び全血中総放射能の $t_{1/2}$ 値は、真の消失相を示していない可能性がある。

ダニコパンの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の平均値は、総放射能に対して、それぞれ 35%、32%及び 31%であったことから、血漿中総放射能の大部分は、未変化体ではなく、代謝物であることが示唆された。また、血漿中総放射能に対する全血中総放射能の AUC_∞比は 0.545 であったことから、^{14}C-ダニコパン由来成分の血球への分布は限定的であることが示唆された。

排泄物（尿及び糞便）中の総放射能の平均回収率は投与量の 94.0%であった。主な排泄経路は糞

便中（投与量の約 69%、尿中は投与量の約 25%）であり、糞便中の総放射能の大部分は投与後 48 時間以内に回収された。

［代謝物］

^{14}C-ダニコパンは、経口投与後に酸化、還元及び加水分解を経て大部分が代謝された（96%）。主な代謝経路は加水分解であった。投与後 4 時間までの血漿中総放射能の大部分は、ダニコパン未変化体及び ACH-0144709（M8）であり、それぞれの $AUC_{0.5\text{-}4}$ は総放射能に対して約 23%及び 53%であった。また、ACH-0145071/ACH-0145072 異性体混合物（M5）も血漿中に存在し、$AUC_{0.5\text{-}4}$ は総放射能に対して約 11%であった。

［安全性］

健康男性被験者に ^{14}C-ダニコパンを 150 mg の用量で単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であり、治験薬と関連があるかもしれないと判断された有害事象は 1 件（下痢）のみであった。バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査パラメータ及び身体検査で臨床的に重要な所見は認められなかった。

結論：

［薬物動態］

被験者に ^{14}C-ダニコパン 150 mg を単回経口投与したとき、ダニコパンは速やかに吸収され（T_{max} の中央値=1.13 時間）、二相性の消失を示した（$t_{1/2}$ の幾何平均値=5.75 時間）。血漿中総放射能の大部分は代謝物であった（未変化体の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞ に対して、代謝物はそれぞれ 2.8 倍、3.1 倍及び 3.2 倍）。総放射能の血球への分布は、限定的であった（AUC_∞ の全血／血漿比=0.545）。総放射能の主な排泄経路は糞便中であり、次いで尿中であった。

［代謝物］

^{14}C-ダニコパンは、酸化、還元及び加水分解を介して大部分が代謝された（96%）。主な代謝経路は加水分解であった。血漿中総放射能の大部分はダニコパン未変化体及び ACH-0144709（M8）であった。

［安全性］

有害事象、臨床検査評価、バイタルサイン、心電図の結果及び身体所見の結果から、健康男性被験者に対する ^{14}C-ダニコパンの 150 mg 単回経口投与は安全であり、忍容性は良好であった。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Table 2: ^{14}C-ダニコパンを 150 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中ダニコパン並びに血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータ【ACH471-005 試験】

Parameter	150 mg ^{14}C-ACH-0144471 (N = 8)		
	ACH-0144471 in Plasma	Total Radioactivity in Plasma	Total Radioactivity in Whole Blood
AUC_{0-t}[a] (h*ng/mL)	1700 (24.0)	5330 (15.1)	2820 (14.4)
$AUC_{0-\infty}$[a] (h*ng/mL)	1730 (24.0)	5610 (14.4)	3060 (14.0)
AUC_{0-24}[a] (h*ng/mL)	1700 (23.7)	5600 (14.2)	3060 (14.0)
C_{max}[b] (ng/mL)	652 (44.8)	1850 (30.8)	1060 (27.8)
T_{max}[c] (h)	1.13 (0.77-2.00)	1.42 (1.00-3.02)	1.28 (1.00-2.00)
$t_{1/2}$ (h)	5.75 (19.4)	1.76 (36.9)	1.43 (12.6)
CL/F (L/h)	88.3 (24.0)	NA	NA
V_z/F (L)	733 (29.1)	NA	NA
Blood/Plasma AUC Ratio	NA	NA	0.545 (6.9)
Blood/Plasma C_{max} Ratio	NA	NA	0.572 (6.7)
Plasma ACH-0144471/ Plasma Total Radioactivity AUC Ratio	0.308 (12.5)	NA	NA
Plasma ACH-0144471/ Plasma Total Radioactivity C_{max} Ratio	0.353 (16.2)	NA	NA

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve (AUC) from time zero to the time of last quantifiable concentration; AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve (AUC) from time zero to 24 hours post dose; $AUC_{0-\infty}$ = AUC extrapolated to infinity; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number of subjects studied; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.
Notes: Geometric mean (CV%) are presented.
[a] Units used for Total Radioactivity: h*ng eq/g.
[b] Units used for Total Radioactivity: ng eq/g.
[c] Median (min-max).

4　第 1 相試験【ACH471-006】（海外）

1.1　試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-006】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　　第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-006】

治験の標題： 健康被験者を対象にダニコパンの液体充填カプセルに対するダニコパンの錠剤及びソフトゲルカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相試験	
治験実施計画書番号：ACH471-006	
治験実施施設：1 施設	
治験期間： 最初の被験者の登録日：2016 年 8 月 2 日 最後の被験者の試験完了日：2016 年 10 月 5 日	**開発段階：**第 1 相
目的： **主要目的：** • 健康被験者を対象にダニコパン（別称 : ACH-0144471）液体充填カプセル（LFC）（以下、LFC）に対するダニコパン錠剤（以下、錠剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 • 健康被験者を対象に LFC に対するダニコパンソフトゲルカプセル剤（以下、ソフトゲルカプセル剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 **副次目的：** • 健康被験者を対象に錠剤、ソフトゲルカプセル剤又は LFC による単回投与後のダニコパンの安全性を評価する。 • 健康被験者を対象にダニコパンの錠剤投与後の薬物動態（PK）に及ぼす同時摂取した食事の影響を評価する。 **探索的目的：** • ダニコパンの薬力学的作用（PD）に及ぼす各剤形の影響を補体第二経路 Wieslab アッセイにより評価する（グループ 1 のみ）。	
方法： 本試験は、健康被験者を対象にダニコパンの相対的バイオアベイラビリティ、PK 及び安全性を評価する第 1 相、ランダム化、クロスオーバー、非盲検試験である。18～55 歳の健康被験者 26 名を 2 つのグループ（グループ 1：18 名、グループ 2：8 名）に登録することとした。 グループ 1 では 1:1:1 の比で 3 投与群に各 6 名を割り付け、各被験者は割り付けられた投与群の投与順（投与群 1［ABC］、投与群 2［BCA］又は投与群 3［CAB］）に従い以下の投与を受ける。 • 投与 A：空腹時に LFC 800 mg を単回投与 • 投与 B：中脂肪食摂食後に錠剤 800 mg を単回投与 • 投与 C：空腹時に錠剤 800 mg を単回投与 グループ 2 で 1:1 の比で 2 投与群に各 4 名を割り付け、各被験者は割り付けられた投与群の投与順（投与群 1［DE］又は投与群 2［ED］）に従い以下の投与を受ける。 • 投与 D：空腹時に LFC 800 mg を単回投与	

- 投与 E：空腹時にソフトゲルカプセル剤 800 mg を単回投与

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：健康被験者 26 名

解析時：健康被験者 26 名（このうち 1 名は Day 39 の電話による追跡調査を完了しなかった）

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

以下の基準をすべて満たす被験者を本試験の組入れ対象とした。

1. 18 歳以上 55 歳以下の健康な男女（人種を問わない）。
   健康の定義は、詳細な病歴、身体検査、血圧及び心拍数、12 誘導心電図（ECG）、及び臨床検査の結果に臨床的に重要な異常が認められない状態とする。
2. 体格指数が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下かつ体重が 50 kg 以上。
3. 以下のいずれかの定義に当てはまる妊娠の可能性がない女性：
   a. 治験薬投与の 6 ヵ月以上前に子宮摘出術、両側卵管卵巣摘出術又は両側卵巣摘出術による外科的不妊手術を受けている。
   b. 閉経後で、治験薬投与前 1 年以上無月経であり、血清中卵胞刺激ホルモンが閉経後状態の値である。
4. 男性の場合、治験実施施設入院時から少なくとも治験薬最終投与後 90 日まで、性交渉時には殺精子剤入りコンドームを使用すること、及び精子を提供しないことに同意する者。
5. 選択基準及び除外基準に関する質問に回答する意思がある者。
6. 本試験への参加に関する同意書に自発的に署名する者。
7. 来院スケジュール、投与計画、臨床検査、PK 検体採取スケジュール、及びその他の治験手順に従う意思及び能力がある者。

［除外基準］

以下のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。

1. 重大な心血管、肺、肝、腎、血液、消化管、内分泌、免疫、皮膚、神経、又は精神疾患の既往歴又は臨床的に重要な所見があると治験責任医師が判断した者。
2. 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある状態にある者、持続性、慢性若しくは間欠性の悪心、嘔吐若しくは下痢を呈する重大な胃腸障害の既往歴を有する者、又は現在若しくは直近（6 ヵ月以内）で薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある胃腸疾患が認められる（認められた）者。
3. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス、及び/又は C 型肝炎ウイルスの検査で陽性である者。
4. 臨床的に重要な乳糖吸収不良又は乳糖不耐症の既往歴を有する者。
5. ジルベール症候群の臨床所見又は既往歴がある者。
6. 治験薬の成分若しくは含有物に対する感受性の既往歴、又は治験責任医師若しくはメディカルモニターが試験参加は禁忌であると判断した薬剤の使用若しくは他のアレルギーの既往歴を有する者。
7. Day −1 又は Day 1 の Hour 0 時点の体温が 38°C 以上であった者。
8. 治験薬投与前 7 日以内での発熱性疾患の既往歴を有する者。
9. 髄膜炎菌感染症の既往歴を有する者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴を有する第一度近親者が

いる者。
10. スクリーニング時又は Day −1 の尿中薬物検査の結果が陽性であった者。
11. 現在、喫煙者（治験薬投与前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者）、又はスクリーニング時若しくは Day −1 にコチニン検査で陽性であった者。
12. 治験薬投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内での 21 drinks／週（1 drink はワイン 150 mL［5 オンス］、ビール 360 mL［12 オンス］又は強い酒類 45 mL［1.5 オンス］）を超える日常的なアルコール摂取の既往歴がある者。
13. 治験薬投与前 30 日以内に治験に参加した者。
14. 過去にダニコパンの試験に参加した者。
15. スクリーニング時及び Day 1 の治験薬投与前に、12 誘導 ECG で臨床的に重大な所見があると治験責任医師（又は委任された者）が判断した者。
16. スクリーニング時又は Day 1 の治験薬投与前に、12 誘導 ECG で以下のいずれかの測定値が認められた者：
    a. QTcF が 450 msec を超える。
    b. PR 間隔が 220 msec を超える。
    c. QRS 間隔が 120 msec を超える。
17. スクリーニング時又は Day −1 で、以下に示す臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた者：
    a. 好中球絶対数、血小板数又はヘモグロビンが基準値外。
    b. 総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える。
    c. 血清アルカリホスファターゼが ULN を超える。
    d. 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える、又は Cockcroft-Gault 式（［140 −年齢］×体重［kg］／72 ×血清クレアチニン［mg/dL］）］によるクレアチニンクリアランス推定値が 80 mL/分未満。
    e. 血清アラニンアミノトランスフェラーゼが ULN を超える。
    f. 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN を超える。
18. 治験薬投与前 14 日（若しくは半減期［既知の場合］の 5 倍の期間のいずれか長い方）以内に処方薬（全身及び局所）を使用する者、治験薬投与前 14 日以内に一般用医薬品（ビタミン剤、ハーブサプリメント及び栄養補助食品等）を使用する者、治験薬投与前 28 日以内に肝ミクロソーム酵素チトクローム P450（CYP450）活性を誘導若しくは阻害することが知られている薬剤（例：キニーネ）を使用する者、又は治験薬投与前 28 日以内にホルモン療法／補充療法を受ける者。
19. 1 日平均 8 杯を超えるコーヒー若しくはその他のカフェイン含有飲料、又は 1 日平均 7 缶を超えるコーラを摂取する者。
20. 治験薬投与前 3 ヵ月以内に 500 mL を超える献血又は失血をした者。
21. 薬物アレルギーの臨床的に重大な既往歴があると治験責任医師が判断した者。
22. 理由は問わず、治験実施計画書を遵守する意思及び能力がない者。
23. 試験期間中又は治験薬最終投与後 90 日以内に、妊娠中、授乳中又は妊娠予定の女性パートナーがいる者。
24. 治験薬投与後 30 日以内に弱毒生ワクチンの接種、又は 14 日以内に他のワクチンの接種を受けた者。

25. 治験薬投与前 6 ヵ月以内に輸血又は血液製剤を投与された者。

治験薬、用法・用量：

本試験で用いるダニコパンの剤形は、100 mg 錠剤、100 mg ソフトゲルカプセル剤及び 100 mg LFC の 3 種類であり、各被験者にダニコパン 800 mg を経口投与した。

ソフトゲルカプセル剤のロット番号：[redacted]

錠剤のロット番号：[redacted]

LFC のロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

治療期間：

グループ 1：約 13 日間、グループ 2：約 9 日間

評価項目：

薬物動態：

各治験薬を投与後、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積（AUC_t）、及び時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_∞）等のダニコパンの PK パラメータを算出した。

薬力学的作用：

グループ 1 の被験者のみを対象に、各治験薬投与後、規定の時点で採取した血清試料を Wieslab アッセイにより分析し、補体第二経路活性の阻害率を算出した。

安全性：

安全性として、スクリーニング時、Day −1 及び試験期間中の各時点での有害事象の評価、臨床検査結果、身体検査所見、バイタルサイン測定値及び 12 誘導 ECG 記録を評価した。

統計手法：

グループ 1 とグループ 2 のデータは別々に示し、解析した。統計解析の具体的な情報は最終データベースロック前に作成した統計解析計画書に示した。

安全性解析対象集団は、ランダム化され、1 回以上ダニコパンを投与された全被験者とした。

PK 解析対象集団は、PK パラメータが算出可能な全被験者とした。血漿中ダニコパンの濃度時間データは、Phoenix WinNonlin 又は他の PK 解析用ソフトウェア・プログラムを用い、ノンコンパートメントモデルにより解析した。PK パラメータは、試験期間中に記録した実際のサンプリング時間に基づき算出した。

PD 解析対象集団は、評価可能な Wieslab アッセイ測定値を有するグループ 1 の全被験者とした。

結果の要約：

薬物動態の結果：

- 錠剤 800 mg を空腹時に単回経口投与したときのダニコパンの AUC_{last}、AUC_∞及び C_{max} は、LFC 投与時と比べて、それぞれ約 28%、25%、60%減少した。
- 錠剤 800 mg を中脂肪食摂食後に単回経口投与したときのダニコパンの全身曝露量は、LFC を空腹時に投与したときと比べて同程度であったが、C_{max} の 90%信頼区間の下限は 80%を下回った。
- ソフトゲルカプセル剤 800 mg を空腹時に単回経口投与したときのダニコパンの全身曝露量は、LFC を空腹時に投与したときと比べて同程度であったが、C_{max} の 90%信頼区間の上限は 125%をわずかに上回った。
- 錠剤 800 mg を中脂肪食摂食後に投与したときのダニコパンの全身曝露量は、錠剤を空腹時に

投与したときと比べて高く、ダニコパンの AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} はそれぞれ約 49%、44%及び 102%増加した。

薬力学的作用の結果：

PD データは全体で、過去のダニコパンの単回投与試験及び反復投与試験の結果と一致し、ダニコパンは LFC 及び錠剤のいずれでも補体第二経路活性を強力に阻害することが示された。

中脂肪食摂食後に錠剤を投与したときの補体第二経路活性の阻害期間は、他の 2 種類の投与法と比べて、わずかに延長した可能性がある。各投与後の補体第二経路活性の阻害の程度は、各時点での血漿中ダニコパン濃度と相関した。

安全性の結果：

全体で、検討した各投与法（空腹時に LFC、中脂肪食摂食後に錠剤、及び空腹時に錠剤）でのダニコパンの忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。軽度の胃腸に関する症状が、主に LFC 又はソフトゲルカプセル剤投与時に発現したが、錠剤投与時には発現しなかった。胃腸に関する事象は、空腹時の方が中脂肪食摂食後よりも多く発現するため、ダニコパン投与前に軽食を摂ることで軽快すると考えられた。その他、MedDRA の器官別大分類又は基本語に基づく有害事象の発現に傾向は認められなかった。臨床的に重要な ECG 所見、発熱（38°C 以上）、又は治療中に発現したバイタルサインの顕著な変化は認められなかった。

結論：

本試験はランダム化、クロスオーバー、非盲検試験であり、ダニコパンは検討したいずれの条件（3 種類の剤形、中脂肪食摂食後又は空腹時）でも良好な忍容性を示した。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、及び Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。有害事象、臨床検査、ECG パラメータ又はバイタルサインで薬剤との関連を示唆する傾向は認められなかった。感染症に薬剤と関連する傾向も認められず、薬剤誘発性肝障害の所見も認められなかった。

ダニコパンは LFC 又は錠剤のいずれでも補体第二経路活性を強力に阻害した。各投与法でのダニコパンの全身曝露量を比較した結果、空腹時の錠剤投与時は LFC 投与時よりも低く、中脂肪食摂食後の錠剤投与時と空腹時の LFC 投与時は同程度、錠剤の中脂肪食摂食後投与は空腹時投与よりも高く、空腹時のソフトゲルカプセル剤投与時と LFC 投与時は同程度であった。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5　第 1 相試験【ACH471-009】（海外）

1.1　試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-009】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　　第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-009】

治験の標題： 正常な腎機能の被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象としてダニコパンの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、オープンラベル、並行群間試験	
治験実施計画書番号：ACH471-009	
治験実施施設： 4 施設	
治験期間： 最初の被験者の同意取得日：2018 年 1 月 24 日 最後の被験者の最終観察日：2018 年 5 月 29 日	**開発段階：**第 1 相
目的： 主要目的 • ダニコパン（別称：ACH-0144471）（200 mg）単回投与の安全性及び忍容性に対する重度の腎機能障害の影響を人口統計学的特性が同様かつ正常な腎機能の健康被験者と比較評価する。 副次目的 • ダニコパン（200 mg）単回投与の薬物動態（PK）に対する重度の腎機能障害の影響を人口統計学的特性が同様かつ正常な腎機能の健康被験者と比較評価する。 • ダニコパン（200 mg）単回投与の薬力学的作用（PD）に対する重度の腎機能障害の影響を人口統計学的特性が同様かつ正常な腎機能の健康被験者と比較評価する。	
方法： 本試験はオープンラベル、非ランダム化、多施設共同、単回投与、並行群間比較試験であり、ダニコパンの安全性、忍容性、PK 及び PD に対する重度の腎機能障害の影響を人口統計学的特性が同様かつ正常な腎機能の健康被験者と比較評価する。	
患者数（計画時及び解析時）： 計画時及び解析時：16 名	
診断及び組入れ基準： ［選択基準］ 腎機能障害の有無にかかわらず、以下の基準を満たすすべての被験者を本試験の組入れ対象とした。 1. スクリーニング時に 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性。 2. スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下で、体重が 50 kg 以上の者。 3. 女性被験者の場合、妊娠可能でない者。 4. 不妊手術を受けていない男性の場合、性的に活動的な場合、Day −1 から治験薬投与 90 日後まで禁欲するか、極めて効果の高い避妊法を使用することに同意する者。男性被験者は、本試験への登録中及び治験薬投与後 90 日間は精子を提供しないことに同意し、妊娠中の女性	

パートナー、又は妊娠していないが妊娠可能な女性パートナーは、同じ期間に有効な避妊法を用いることに同意する。

5. 同意説明文書を理解でき、署名する意思がある者。
6. クレアチニンクリアランス（Cl_{cr}）が安定している者（すなわち、スクリーニング前の 3 ヵ月間に大きな変動が報告されておらず、スクリーニング時点とベースライン時点との間に 20%超の変動がないこと）。
7. 治験実施計画書改訂第 2 版に基づき登録された被験者：適格性の判断に用いるスクリーニング結果を投与前に確認する。

腎機能障害を有する被験者は、以下の基準についても満たす者を本試験の組入れ対象とした。

8. 治験実施計画書改訂第 1 版に基づき登録された被験者：治験薬の投与前 30 日間又は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に新たな薬剤の投与を開始しない、又は用量を変更しないことと定義する、安定した投与レジメンの者。併用薬は、腎機能障害を有する患者に一般的に使用される併用薬として治験実施計画書に記載されていない場合、治験依頼者及び治験責任医師（又は委任された者）の承認が必要である。

   Letter of Administrative Change（LOAC）／治験実施計画書改訂第 2 版に基づき登録された被験者：治験依頼者が承認した場合を除き、治験薬の投与前 15 日間又は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に新たな薬剤の投与を開始しない、又は用量を変更しないことと定義する、安定した投与レジメンの者。併用薬は、腎機能障害を有する患者に一般的に使用される併用薬として治験実施計画書に記載されていない場合、治験依頼者及び治験責任医師（又は委任された者）の承認が必要である。
9. スクリーニング時又は入院時に、治験責任医師（又は委任された者）によって臨床的に問題があると判断される臨床検査値異常が認められない者。
10. 慢性腎臓病に関連する合併症を考慮に入れた上で、スクリーニング時及び入院時に全身状態が良好な者。
11. 治験実施計画書改訂第 1 版に基づき登録された被験者：重度の腎機能障害が安定している者（スクリーニング時に Cockcroft-Gault 式により算出した Cl_{cr} が 30 mL/min 未満、かつ過去 3 ヵ月以内に透析が不要と定義）。

    LOAC／治験実施計画書改訂第 2 版に基づき登録された被験者：重度の腎機能障害が安定している者（スクリーニング時に Modification of Diet in Renal Disease 式により算出した推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満、かつ過去 3 ヵ月以内に透析が不要と定義）。

人口統計学的特性が同様の正常な腎機能の健康対照被験者は、以下の基準についても満たす者を本試験の組入れ対象とした。

12. スクリーニング時又は入院時の病歴、身体所見、12 誘導心電図、及びバイタルサイン測定値に臨床的に重要な所見が認められないことから、健康状態が良好であると治験責任医師（又は委任された者）が判断する者。
13. 入院前に腎機能が正常な者（Cockcroft-Gault 式により算出した CL_{cr} が≥90 mL/min と定義）。
14. 被験者の人口統計学的特性（スクリーニング時の年齢［±10 歳］、性別、及び BMI［±20%］）が、腎機能障害を有する被験者と同様の患者。

［除外基準］

以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。

1. 被験者が本試験に参加又は本試験を完了する能力を制限する、本試験の結果に交絡する、又は本試験に参加することで被験者に追加のリスクをもたらす可能性があると治験責任医師又は委任された者が判断する医学的又は精神的な状態、又は疾患の既往歴がある者（腎機能障害を有する被験者では腎機能障害を除く）。
2. 薬剤化合物、食物、又はその他の物質に対する重大な過敏症、不耐容性、又はアレルギーの既往歴がある者。ただし、入院前に治験責任医師（又は委任された者）が承認していた場合は除く。
3. 経口投与された薬物の吸収又は排泄に影響を及ぼす可能性のある胃又は腸の手術又は切除の既往歴がある者。合併症を伴わない、虫垂切除、胆嚢切除及びヘルニア修復は除く。
4. 肝胆汁性胆汁うっ滞の所見が認められる、又は既往歴がある者。
5. 入院前に治験責任医師（又は委任された者）によってジルベール症候群と診断されていた、又はジルベール症候群の既往歴がある者。
6. スクリーニング時に古典経路の総活性（CH50［総補体活性のスクリーニング検査］）が基準範囲外であった者。ただし、治験依頼者の承認を得ていた場合は除く。
7. 以下を含むスクリーニング時又は入院時の臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査を含む）が基準範囲外である者。
   - アルカリホスファターゼが基準値上限（ULN）の 1.5 倍超
   - 好中球絶対数が 1,000/μL 未満
   - アラニンアミノトランスフェラーゼが ULN を超える
   - 人口統計学的特性が同様の対照被験者では、その他の臨床検査値で臨床的に重要な基準値からの逸脱が認められる者。重度の腎機能障害を有する被験者では、治験責任医師（又は委任された者）が腎機能障害の程度を超えると判断する臨床検査値が認められる者。再評価は 1 回実施してもよいこととする。
8. Day-1 又は Day 1 の投与前の体温が 38°C 以上。
9. 治験薬投与前 14 日以内の発熱性疾患の既往歴又は他の感染症が確認された者。
10. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎又は C 型肝炎感染（スクリーニング時又は過去の検査で HIV-1 抗体の血清学的検査陽性、B 型肝炎表面抗原陽性、又は抗 C 型肝炎ウイルス抗体陽性）のエビデンスが認められる者。
11. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある者の第一度近親者。
12. β-ラクタム系、ペニシリン、アミノペニシリン、フルオロキノロン系（特にシプロフロキサシンを含む）、セファロスポリン系、及びカルバペネム系などの一般的に使用される抗菌薬に対する過敏症反応の既往があり、経験的な抗生物質療法の適切な実施又は活動性感染症の治療を適切に行うことが困難と治験責任医師が判断する者。
13. 入院前に治験責任医師（又は委任された者）が臨床的に重要であると判断した心電図異常の既往歴又は病歴がある者。
14. 入院前 1 年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往歴がある、若しくはスクリーニング時又は入院時に乱用薬物のスクリーニング検査で陽性の者。乱用薬物には、LSD、コカイン、アンフェタミンなどの違法薬物が含まれた。マリファナは現在多くの州で合法であるため、すべての州で乱用薬物とみなされたわけではない。乱用薬物には、鎮静薬、オピオイド、抗

不安薬、抗うつ薬、投与が合法とされていた州でのマリファナなど、処方されていない場合や、不適切に服用された合法薬物も含まれた。

15. タバコ又はニコチン含有製品の定期的な使用歴（1 日当たり 20 本を超える紙巻タバコ又は相当量のタバコ）がある者。
16. 治験薬投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に 21 drink／週（1 drink はワイン 5 オンス［150 mL］、ビール 12 オンス［360 mL］、蒸留酒 1.5 オンス［45 mL］）を超える日常的なアルコール摂取歴がある者。
17. 用量及び投与間隔を問わず、治験薬投与前 75 日以内にエクリズマブの投与を受けた者。
18. 他の治験薬の試験に参加し、半減期の 5 倍の期間（判明している場合）又は入院前 30 日以内のいずれか長い方の期間内に治験薬の投与を受けた者。
19. 人口統計学的特性が同様の対照被験者で、入院前 14 日以内に処方薬／製品を使用した者。ただし、治験責任医師（又は委任された者）が容認できると判断した場合を除く。
20. 人口統計学的特性が同様の対照被験者で、入院前 7 日以内に市販の非処方製剤（ビタミン剤、ミネラル、栄養補助食品、植物療法／ハーブサプリメント／植物由来製剤を含む）を使用した者。ただし、治験責任医師（又は委任された者）が容認できると判断した場合を除く。
21. 1 日平均で 8 杯を超えるコーヒー又はその他のカフェイン含有飲料、又は 7 缶を超えるコーラを摂取する者。
22. 入院前に末梢静脈路確保が困難であった者。
23. 治験薬投与前の 3 ヵ月以内に全血を献血していた者、又は治験薬投与前 30 日以内に血漿成分を献血をしていた者。
24. 入院前 6 ヵ月以内に血液製剤が投与された者。
25. 治験薬投与後 30 日以内に弱毒生ワクチンの接種、又は 14 日以内に他のワクチンの接種を受けた者。
26. 入院前 3 ヵ月以内に透析を必要とした者。
27. スクリーニング時及び／又は入院時の採尿で十分な尿量が得られなかった者。
28. 入院前に尿失禁の既往歴がある者。
29. 腎移植歴がある、又は入院前に移植待機リストに登録されていた者。
30. 入院前に急性又は慢性の非腎性疾患を有しており、本試験への参加又は本試験の完了が制限されると治験責任医師（又は委任された者）が判断する者。
31. 治験薬投与前 4 週間以内に大手術を受けた者。
32. その他、治験責任医師（又は委任された者）若しくは治験依頼者が組入れを不適切と判断する不特定の理由がある者。

治験薬、用法・用量：

ダニコパン（ロット番号：[redacted]）200 mg 単回投与（100 mg 錠を 2 錠）。

治療期間：

Day 1 にのみ単回経口投与

評価項目：

［安全性］

有害事象、体温を含むバイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査及び身体所見。

［薬物動態］
血液及び尿検体を経時的に採取し、ダニコパンの濃度を測定した。

［薬力学的作用］
血清、血漿及び尿検体を採取し、各 PD マーカー（C3 補体タンパク［C3］、C4 補体タンパク［C4］、補体第二経路の総活性［AH50］、CH50、補体第二経路 Wieslab、補体 D 因子、及び補体 B 因子の Bb フラグメント［Bb］）の濃度を測定した。

統計手法：
安全性、PK 及び PD データの要約統計量を示した。PK パラメータ（時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点［t］までの濃度時間曲線下面積［AUC_t］、時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積［AUC_∞］、最高血漿中濃度［C_{max}］、全身クリアランス［CL/F］、腎クリアランス［CL_R］、消失半減期［$t_{1/2}$］）は 2 標本 t 検定を用いて解析し、最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］は Wilcoxon の順位和検定を用いてノンパラメトリックに解析した。重度腎機能障害群のみ、eGFR のベースライン値と PK パラメータの散布図により、薬物曝露に対する eGFR 値の影響を検討した。安全性と忍容性の評価には推測統計法を用いなかった。

結果の要約：
［安全性］
重度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能の被験者にダニコパン 200 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。2 つの腎機能集団間では、予想されたとおり血中尿素窒素及びクレアチニンで違いが認められたが、それ以外の安全性プロファイルは同様であった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ及び身体所見の評価では、臨床的に重要な所見は認められなかった。

［薬物動態］
ダニコパン 200 mg を単回経口投与したとき、正常な腎機能の被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者では AUC_∞及び AUC_t に基づく全身曝露量の統計学的に有意な（$p<0.10$）増加が認められた（それぞれ 52%及び 48%）。
ダニコパンの CL/F は、正常な腎機能の被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者で顕著に低下した（約 34%）。CL_R も、正常な腎機能の被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者で顕著に低下したが（約 51%）、CL_R の幾何平均値はいずれの被験者群でも比較的低かった（重度の腎機能障害を有する被験者：0.131 L/h、正常な腎機能の被験者：0.268 L/h）。C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$ は、正常な腎機能の被験者と重度の腎機能障害を有する被験者で同様であった。

［薬力学的作用］
ベースライン時の補体 D 因子及び Bb の濃度は、正常な腎機能の被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ約 5 倍及び 1.5 倍高かった。また、試験全体で、正常な腎機能の被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者の補体 D 因子及び Bb の濃度は高かった。いずれの被験者群でも補体 D 因子の濃度は 72 時間の検体採取期間にわたって安定していたが、Bb の濃度の平均値はダニコパン投与後にベースラインから低下した。
ダニコパン投与後に第二経路活性はいずれの被験者群でも阻害されたが、この効果は重度の腎機

能障害を有する被験者と比較して、正常な腎機能の被験者で顕著であった。第二経路活性の阻害作用の最大値として、正常な腎機能の被験者では投与 4 時間後に陽性対照の 3.37%まで低下し（ベースライン：90.87%）、重度の腎機能障害を有する被験者では投与 6 時間後に 19.30%まで低下した（ベースライン：104.47%）。第二経路活性は、投与 24 時間後にはいずれの被験者群でも大部分が回復し、その後は最終検体採取時点である投与 72 時間後まで安定して推移した。
重度の腎機能障害を有する被験者にダニコパンを投与したとき、平均 C3 濃度は投与 1 時間後に最大の低下が認められ、14 mg/dL 低下した（ベースラインの 130 mg/dL から 116 mg/dL へ低下）。その後平均 C3 濃度は低値のまま推移し投与 24 時間後にベースラインに戻った。
正常な腎機能の被験者での平均 C3 及び C4 濃度、重度の腎機能障害を有する被験者での平均 C4 濃度に対し、投与後 72 時間にわたって治験薬に関連した明らかな傾向は認められなかった。また、CH50 及び AH50 は、投与 24 時間後時点までは評価されておらず、投与後 24 時間以内の治験薬に関連した潜在的な傾向は確認できなかった。ダニコパン 200 mg 投与後 24～72 時間では、CH50 及び AH50 の平均濃度に治験薬に関連した明らかな傾向は認められなかった。

結論：

- 重度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能の被験者にダニコパン 200 mg を経口単回投与したときの忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。
- 正常な腎機能の被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者では単回投与後に統計的に有意な（$p < 0.10$）ダニコパンの曝露量の増加（AUC に基づく）及び CL/F の低下が認められた。重度の腎機能障害を有する被験者に単回投与したときのダニコパンの曝露量の増加は、被験者の安全性に影響を及ぼさないと考えられた。
- 重度の腎機能障害を有する被験者では、ベースライン時及び試験全体で補体 D 因子濃度が約 4.5～5 倍高かったことから、高濃度の補体 D 因子との結合によって AUC が増大した可能性がある。正常な腎機能の被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者では Bb 濃度が 1.4～1.8 倍高かったが、ダニコパンはこれらの被験者に対しても効果を示し、Bb 濃度を低下させた。
- ダニコパン 200 mg を単回経口投与したとき、いずれの腎機能の被験者群でも第二経路活性の阻害が示され、この効果は重度の腎機能障害を有する被験者と比較して正常な腎機能の被験者で顕著に認められたが、いずれの腎機能の被験者でも、第二経路活性は投与 24 時間後までにほぼ回復に至った。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

6　第 1 相試験【ACH471-010】（海外）

1.1　試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-010】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　　第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-010】

治験の標題： 健康被験者を対象にダニコパンとミダゾラム、フェキソフェナジン、及びミコフェノール酸モフェチルとの潜在的な薬物相互作用を検討する第 1 相 3 Part 試験	
治験実施計画書番号：ACH471-010	
治験実施施設： 1 施設	
治験期間： 最初の被験者のスクリーニング日：2017 年 4 月 18 日 最後の被験者の最終来院日：2017 年 6 月 [redacted] 日	**開発段階：**第 1 相
目的： 主要目的 • Part 1（ダニコパン［別称：ACH-0144471］とミダゾラムの薬物相互作用）：チトクロム P450（CYP）3A の基質であるミダゾラムの薬物動態（PK）に対するダニコパンの影響を検討する。 • Part 2（ダニコパンとフェキソフェナジンの薬物相互作用）：P 糖タンパク（P-gp）の基質であるフェキソフェナジンの PK に対するダニコパンの影響を検討する。 • Part 3（ダニコパンとミコフェノール酸モフェチル［MMF］の薬物相互作用）：MMF の代謝物である mycophenolic acid（MPA）及び mycophenolic acid glucuronide（MPAG）の PK に対するダニコパンの影響を検討する。 副次目的 • Part 1（ダニコパンとミダゾラムの薬物相互作用）：ダニコパンとミダゾラムの併用投与の安全性及び忍容性を評価する。 • Part 2（ダニコパンとフェキソフェナジンの薬物相互作用）：ダニコパンとフェキソフェナジンの併用投与の安全性及び忍容性を評価する。 • Part 3（ダニコパンと MMF の薬物相互作用）：ダニコパンと MMF の併用投与の安全性及び忍容性を評価する。	
方法： 3 Part で構成され、各 Part では健康被験者を対象に固定順で 2 種類の薬剤をオープンラベルで投与する。健康成人被験者 35 名（Part 1：11 名、Part 2 及び 3：各 12 名）を登録し、スクリーニングは初回投与前 28 日以内に実施することとした。 **Part 1（ダニコパンとミダゾラムの薬物相互作用）（n = 11）** Period 1：Day 1 にミダゾラムを単回投与し、投与後 24 時間にわたってミダゾラム用の血液検体を採取した。 Period 2：Day 1～Day 4 にダニコパンを 1 日 3 回（TID）投与し、Day 4 の朝にミダゾラムをダニコパンとともに単回投与し、Day 3 及び Day 4 の投与後 8 時間にわたってダニコパン用の血液検	

体を採取し、Day 4 の投与後 24 時間にわたってミダゾラム用の血液検体を採取した。

Part 2（ダニコパンとフェキソフェナジンの薬物相互作用）（n = 12）

Period 1：Day 1 にフェキソフェナジンを単回投与し、投与後 72 時間にわたってフェキソフェナジン用の血液検体を採取した。

Period 2：Day 1～Day 6 にダニコパンを TID 投与し、Day 3 及び Day 4 に投与後 8 時間にわたってダニコパン用の血液検体を採取した。Day 4 の朝にフェキソフェナジンをダニコパンとともに単回投与し、投与後 72 時間にわたってフェキソフェナジン用の血液検体を採取した。

Part 3（ダニコパンと MMF の薬物相互作用）（n = 12）

Period 1：Day 1 に MMF を単回投与し、投与後 72 時間にわたって MPA 及び MPAG 用の血液検体を採取した。

Period 2：Day 1～Day 6 にダニコパンを TID 投与し、Day 3 及び Day 4 に投与後 8 時間にわたってダニコパン用の血液検体を採取した。Day 4 の朝に MMF をダニコパンとともに単回投与し、投与後 72 時間にわたって MPA 及び MPAG 用の血液検体を採取した。

全 Part

Period 1 の投与後から Period 2 の初回投与の間に 3 日間以上の休薬期間を設けた。安全性は試験全体で全ての Part で評価した。

被験者は、Period 1 の Day -1 の治験実施施設に指定された時点から Day 1 の投与 24 時間後まで入院し（全 Part）、その後退院した。Part 2 及び Part 3 では、その後の検体採取手順のため、外来で治験実施施設に来院した。

Period 2 は、Part 1 では Day -1 から Day 5 まで、Part 2 及び Part 3 では Day -1 から Day 7 まで治験実施施設に入院した。

追跡調査として、各 Part（Part 1、2 及び 3）で全ての被験者（試験を早期中止した被験者を含む）が Period 2 の治験薬最終投与から 7（±1）日後に治験実施施設に再来院し、前回の来院以降の有害事象の発現の有無を確認した。被験者が Period 2 に移行する前に試験参加を中止した場合は、追跡調査及び有害事象のモニタリングとして、Period 1 の Day 1 の治験薬投与から 7（±1）日後に治験実施施設に再来院した。

7（±1）日後の追跡調査来院に加えて、治験実施施設は全 part の全ての被験者（治験を早期中止した被験者を含む）に対し、Period 2 の治験薬最終投与の 14（±2）日後に標準的な手順を用いて電話連絡を試み、最終来院以降の有害事象の発現の有無を確認した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：36 名（各 Part：12 名）

解析時：登録 35 名（試験完了：34 名、PK 及び安全性解析対象集団：35 名）

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

特別な規定がある場合を除き、以下の選択基準をすべて満たす者を本試験の対象とした。

1. 18 歳以上 60 歳以下の健康な男性及び女性（人種を問わない）。健康とは、詳細な病歴、身体検査、血圧及び心拍数の測定、12 誘導心電図、及び臨床検査で確認された臨床的に重要な異常がないことと定義した。
2. 体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下で、体重が 50 kg 以上の者。
3. 妊娠の可能性がない女性（初回投与の 6 ヵ月以上前に以下のいずれかに該当した女性と定

義）。
- 子宮鏡下避妊手術
- 両側卵管切除
- 子宮摘出
- 両側卵巣摘出
- 閉経後で、投与前 1 年以上無月経であり、卵胞刺激ホルモンの血清中濃度が閉経後の状態と一致している。

4. 試験期間中、治験薬の最終投与後 90 日間は有効な避妊法を使用することに同意した男性被験者。有効な避妊法とは、男性は性交を控えるか殺精子剤入りコンドームを使用すること、女性は以下のいずれかと定義する：子宮内避妊具（閉鎖キャップなど）、ホルモン避妊薬（経口、注射剤、埋込み型、経皮又は膣内）、両側卵管結紮又は卵管内避妊具（精管切除を受けた男性は、精管切除から治験薬の初回投与までの期間が 4 ヵ月以上の場合、制限は不要であった。精管切除から治験薬の初回投与までの期間が 4 ヵ月未満の場合は、精管切除を受けていない男性と同じ制限に従う）。
5. 選択基準及び除外基準に関する質問に回答する意思がある者。
6. 文書によって自由意思で本試験への参加に同意する者。
7. 来院スケジュール、治療計画、臨床検査、PK 検体採取スケジュール、及びその他の試験手順を遵守する意思がある者。

［除外基準］

以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。

1. スクリーニング来院時に精神的又は法的な能力がない、又は重大な情緒的問題がある、若しくは試験実施中にそのような問題の発生が予想される者。
2. 治験責任医師又は委任された者の判断として、重大な心血管疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、消化器疾患、内分泌疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、精神疾患の既往歴又は臨床的に重要なエビデンスがある者。
3. 治験責任医師又は委任された者の判断として、薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある状態（胃切除など）を有する者。
4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎表面抗原（HBsAG）及び／又は C 型肝炎ウイルス（HCV）の検査結果が陽性の者。
5. 治験薬の成分に対する過敏症の既往歴がある、若しくは本試験への参加が禁忌であると治験責任医師又はメディカルモニターが判断した薬剤アレルギー又は他のアレルギーの既往歴がある者。
6. Day -1 又は Day 1 の Hour 0 の体温が 38°C 以上である者。
7. 治験薬の初回投与前 14 日以内に熱性疾患の既往歴がある者。
8. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある者の第一度近親者。
9. スクリーニング時又は Day -1 の尿中薬物検査が陽性である者。
10. 現喫煙者（治験薬投与前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者と定義）又はスクリーニング時若しくは Day -1 のコチニン検査が陽性の者。
11. 治験薬投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に 7 drink／週（1 drink はワイン 5 オンス［150 mL］、ビール 12 オンス［360 mL］、蒸留酒 1.5 オンス［45 mL］）を超える日常的なアルコール摂取の既往歴がある者。

12. 初回投与前 28 日以内に他の臨床試験に参加した者。28 日間の期間は、前の試験での最後の採血日又は投与日（いずれか遅い方）から本試験の Period 1 の Day 1 までとして算出した。
13. 過去にダニコパンの試験に参加したことがある者。
14. スクリーニング時及び Day 1 の投与前の 12 誘導心電図所見に対し治験責任医師又は委任された者によって臨床的に重要な所見があると判断された者。
15. スクリーニング時又は Day 1 の投与前の 12 誘導心電図で以下のいずれかが認められた者。
    - Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）が>450 msec
    - PR 間隔が>220 msec
    - QRS 間隔が>120 msec
16. スクリーニング時又は Day -1 に、以下を含む（ただし、これらに限定されない）臨床的に重要な臨床検査値異常が認められる者（治験責任医師の判断による）。
    - 血清アルカリホスファターゼ（ALP）が基準値上限（ULN）超
    - 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍超、又は Cockcroft-Gault 式［(140 − 年齢）× 体重（kg）/72 × 血清クレアチニン（mg/dL)］によるクレアチニンクリアランス推定値が 80 mL/分未満
    - 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN 超
    - 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN 超
    - スクリーニング時の総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超
    - 好中球絶対数が基準値下限（LLN）未満
    - 血小板数が LLN 未満、部分トロンボプラスチン時間（PTT）が ULN 超、国際標準比（INR）が ULN の基準範囲を超える（>1.3)、又はプロトロンビン時間（PT）が ULN 超等の凝固系異常
    - ヘモグロビン（Hb）が LLN 未満
17. 治験薬の初回投与前 14 日、又は判明している場合は半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方）以内に全身用及び局所用の処方薬を使用した者、治験薬投与前 14 日以内に一般用医薬品（ビタミン剤、ハーブサプリメント、栄養補助食品など）を使用した者。
18. 肝ミクロソーム酵素 CYP450 活性を誘導することが知られている薬剤（キニーネなど）を治験薬の初回投与前 28 日以内に使用した者、及びホルモン療法／補充療法を治験薬の初回投与前 28 日以内に受けた者。
19. 胆汁うっ滞の所見が認められる、又は既往歴がある者。
20. 治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に 500 mL を超える献血又は失血があった者。
21. 治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内に輸血又は血液製剤を投与された者。
22. 臨床的に重要な薬物アレルギー歴があると治験責任医師又は委任された者が判断した者。
23. 何らかの理由で治験実施計画書を遵守する意思又は能力がない者。
24. 本試験の入院期間中又は治験薬の最終投与後 90 日以内に女性パートナーが妊娠中、授乳中、又は妊娠を計画している男性被験者。
25. 治験薬の初回投与後 30 日以内に弱毒生ワクチンの接種、又は 14 日以内に他のワクチンの接種を受けた者。
26. ジルベール症候群の診断を受けた者又は既往歴がある者。

治験薬、用法・用量：

Part 1：Period 2 の Day 1～Day 4 にダニコパン 150 mg（ロット番号 [redacted]［100 mg 錠×1］及び [redacted]［50 mg 錠×1］）を食後に 1 日 3 回経口投与し、Day 4 の朝にロット番号 [redacted] のミダゾラム 2 mg（2 mg/mL シロップ 1 mL）を単回併用投与した。

Part 2：Period 2 の Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg（ロット番号 [redacted]［100 mg 錠×1］及び [redacted]［50 mg 錠×1］）を食後に 1 日 3 回経口投与し、Day 4 の朝にロット番号 [redacted] のフェキソフェナジン 180 mg（180 mg 錠×1）を単回併用投与した。

Part 3：Period 2 の Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg（ロット番号 [redacted]［100 mg 錠×1］及び [redacted]［50 mg 錠×1］）を食後に 1 日 3 回経口投与し、Day 4 の朝にロット番号 [redacted] の MMF 1 g（500 mg 錠×2）を単回併用投与した。

1 日 3 回の投与は Day 1～Day 4（Part 1）又は Day 1～Day 6（Part 2 及び 3）の Hour 0、Hour 9 及び Hour 15 頃に、それぞれの食事／軽食後 15 分以内に実施し、約 240 mL の水とともに投与した。

治療期間：

スクリーニングから追跡調査の電話連絡までの各被験者の総治療期間は、Part 1 で約 50 日、Part 2 及び 3 で約 52 日であった。

評価項目：

［薬物動態］

必要に応じて、ミダゾラム、フェキソフェナジン、MPA 及び MPAG は濃度－時間データを用い、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積（AUC_t）及び時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_∞）、全身クリアランス（CL/F）、消失速度定数（kel）、消失半減期（$t_{1/2}$）の PK パラメータを算出した。

ダニコパンの Period 2 の Day 3 及び Day 4 の PK パラメータは $AUC_{0\text{-}8}$、C_{max}、t_{max} 及びトラフ濃度（C_{trough}）を算出した。

［安全性］

安全性は、試験期間中の有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン測定、パルスオキシメトリー（Part 1 のみ）及び 12 誘導心電図記録の評価によって全 Part で評価した。

統計手法：

［薬物動態］

ミダゾラム、フェキソフェナジン、MPA、MPAG 及びダニコパンの個別の血漿中濃度及び PK パラメータを試験 Part 及び投与別に示し、検体採取時間別又はパラメータ別に要約した。すべての濃度測定時点及び PK パラメータについて、被験者数（n）、算術平均値（平均値）、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、標準誤差（SEM）、中央値、最小値及び最大値を含む要約統計量を算出した。また、C_{max}、C_{trough} 及び AUC の幾何平均値及び幾何 CV%を示した。

ミダゾラム、フェキソフェナジン、MPA 及び MPAG の自然対数変換した AUC_t、AUC_∞ 及び C_{max} について、分散分析（ANOVA）法を用いて薬物相互作用を評価した。ANOVA モデルでは、投与を固定効果、被験者を変量効果とした。最小二乗平均値（LSM）、LSM 間の差、及びこの差の標

準誤差（SE）と 90%信頼区間（CI）を各パラメータについて算出した。ダニコパン反復投与との併用投与時（それぞれ投与 B、D、F）と単独投与時（それぞれ投与 A、C、E）のミダゾラム、フェキソフェナジン、MPA 及び MPAG の自然対数変換した AUC_t、AUC_∞、及び C_{max} を解析して得られた投与の LSM 間の差を指数変換して、幾何平均比（GMR）を算出した。これらの比は対照（投与 A、C、E）に対する百分率で表した。GMR の 90%CI は、ダニコパン反復投与との併用投与時（それぞれ投与 B、D、F）と単独投与時（それぞれ投与 A、C、E）のミダゾラム、フェキソフェナジン、MPA 及び MPAG の自然対数変換した AUC_t、AUC_∞、及び C_{max} を解析して得られた投与の LSM 間の差の CI を指数変換して算出した。CI は対照（投与 A、C、E）に対する百分率で示した。

ミダゾラム（Part 1、投与 B と投与 A の比較）、フェキソフェナジン（Part 2、投与 D と投与 C の比較）、MPA 及び MPAG（Part 3、投与 F と投与 E の比較）の t_{max} の中央値の差とその差の範囲を算出した。ノンパラメトリック Wilcoxon Signed Rank 検定を用い、p 値を示した。

［安全性］

定量的な安全性データの記述統計量（平均値、SD、CV%、中央値、最小値、最大値及び n）を算出し、必要に応じてベースラインからの変化量の記述統計量も算出した。さらに、Grade 別の臨床検査値異常、臨床的に重要な心電図所見、心電図異常の一覧を示した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.1 を用いてコード化し、有害事象が発現した被験者数及び報告された有害事象の件数を、投与群及び器官別大分類ごとに要約した。報告者が記載した用語、コード化された用語、投与群、重症度、投与との関連性を含む被験者ごとの有害事象データ一覧を作成した（成人及び小児の有害事象の重症度分類は、改訂された Division of Aids［DAIDS］表に基づく）。

安全性データの推測統計は実施しなかった。安全性の要約はすべて安全性解析対象集団を対象として実施した。

結果の要約：

薬物動態の結果

血漿中ミダゾラムの AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の統計学的比較、並びにミダゾラムの t_{max} のノンパラメトリック比較を Table 2 及び Table 3 に示す。

ダニコパンを併用してミダゾラムを単回経口投与したときのミダゾラムの曝露量（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）は、ミダゾラムを単剤で単回経口投与したときの曝露量よりも約 22%～23%高かった（GMR に基づく）。t_{max} は投与間で顕著な差はなかった（$p>0.05$）。

血漿中フェキソフェナジンの AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の統計学的比較、並びにフェキソフェナジンの t_{max} のノンパラメトリック比較を Table 4 及び Table 5 に示す。

ダニコパンを併用してフェキソフェナジンを単回経口投与したときのフェキソフェナジンの C_{max} は、フェキソフェナジンを単剤で単回経口投与したときの C_{max} よりも約 42%高かった。フェキソフェナジンの総曝露量（AUC_t 及び AUC_∞）は、フェキソフェナジンを単剤で単回経口投与したときの曝露量よりも約 60%～62%高かった。

ダニコパンを併用してフェキソフェナジンを単回経口投与したときの t_{max} はフェキソフェナジンを単剤で単回経口投与したときと比較して 45 分遅延した（$p<0.05$）。

血漿中 MPA の AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の統計学的比較、並びに MPA の t_{max} のノンパラメトリック比較を Table 6 及び Table 7 に示す。

ダニコパンを併用して MMF を単回経口投与したときの MPA の曝露量（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）は、MMF を単剤で単回経口投与したときの MPA の曝露量と同程度（10%以内）であった。t_{max} は投与間で顕著な差はなかった（$p>0.05$）。

血漿中 MPAG の AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の統計学的比較、並びに MPAG の t_{max} のノンパラメトリック比較を Table 8 及び Table 9 に示す。

ダニコパンを併用して MMF を単回経口投与したときの MPAG の総曝露量（AUC_t 及び AUC_∞）は、MMF を単剤で単回経口投与したときの総曝露量と同程度であった。MPAG の C_{max} は、MMF を単剤で単回経口投与したときの MPAG の C_{max} よりも約 12%低かった。t_{max} は投与間で顕著な差はなかった（$p>0.05$）。

安全性の結果

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象は、「浮動性めまい」（4 名）、「体位性めまい」、「悪心」、「上気道感染」（各 3 名）、「咳嗽」、「鼻閉」、「口腔咽頭痛」、「鼻漏」、「失神寸前の状態」（各 2 名）であった。

「血管穿刺部位血腫」、「カテーテル留置部位疼痛」、「カテーテル留置部位紅斑」、内出血（「血管穿刺部位内出血」及び「カテーテル留置部位内出血」）などは、試験手順に関連していた可能性が高く、「上気道感染」、「鼻閉」、「鼻漏」、「咳嗽」等は、試験期間中の偶発的な発現であった可能性が高い。治験責任医師は、「体位性めまい」（2 名）及び「排便回数増加」（1 名）（いずれもダニコパン単剤投与時）並びに「心窩部不快感」（1 名）（ダニコパン+ フェキソフェナジン併用投与時）を治験薬と関連性が否定できないと判断し、その他のすべての有害事象を治験薬と「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断した。

ミダゾラム投与後にダニコパンが投与された Day 4 に発現した「悪心」2 件は、ダニコパン単剤投与又はダニコパン+ ミダゾラム併用投与の副作用の可能性がある。フェキソフェナジン投与後にダニコパンを投与中であった被験者 2 名に「失神寸前の状態」が発現したが、Allegra®（フェキソフェナジン市販製剤）の米国添付文書ではフェキソフェナジンによる眠気及び浮動性めまいが記載されている。本試験ではダニコパンとの薬物動態相互作用によってフェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC が増加し、2 名に発現した「失神寸前の状態」はダニコパンの存在下でフェキソフェナジンの濃度が上昇したことによって発現した可能性があるが、これらの「悪心」や「失神寸前の状態」は治験薬と関連なしと判断された。本試験は小規模なオープンラベル試験であり、有害事象の治験薬との関連性は慎重に判断する必要がある。

ダニコパン+フェキソフェナジン併用投与時に Grade 1 又は 2 の血糖値異常が 8 名に発現したが、本試験では臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見で特定の傾向は認められなかった。

結論：

- ダニコパンは、臨床的に重要でない、CYP3A4 の弱い阻害薬である可能性が高い（ダニコパン存在下でのミダゾラムの単回経口投与の結果）。
- ダニコパンは、P-gp に対する中程度の阻害薬である可能性が高い（ダニコパン存在下でのフェキソフェナジンの単回経口投与の結果）。
- ダニコパンは uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase（UGT）の活性を阻害しない（ダニコパン存在下での MMF の単回経口投与の結果）。
- 本試験は健康男性を対象としたダニコパンの小規模なオープンラベル試験であり、重篤な有害事象は認められず、有害事象は想定された範囲内のものであった。いずれの試験 Part でも有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン、心電図、身体所見で臨床的に重要な傾向は認

められなかった。健康男性被験者に対するダニコパン単剤の反復経口投与、若しくはミダゾラム、フェキソフェナジン又は MMF の単回経口投与を併用したダニコパンの反復経口投与は、安全かつ忍容性が良好であると考えられた。
報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

Table 2: **ダニコパン+ミダゾラム併用時とミダゾラム単剤投与時の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計学的比較**

	投与 B（試験）		**投与 A（対照）**				
パラメータ	**幾何最小二乗平均**	**n**	**幾何最小二乗平均**	**n**	**幾何平均比 (%)**	**90%信頼区間**	**被験者内変動係数%**
AUC_t (ng*h/mL)	42.22	11	34.31	11	123.04	115.56 -131.01	8.13
AUC_∞ (ng*h/mL)	43.87	11	35.58	11	123.30	116.29 -130.73	7.59
C_{max} (ng/mL)	9.819	11	8.027	11	122.33	107.34 -139.40	17.03

投与 B（Period 2）：Day 1～Day 4 にダニコパン 150 mg を 1 日 3 回投与し、Day 4 にミダゾラム 2 mg を単回併用投与（試験）
投与 A（Period 1）：Day 1 にミダゾラム 2 mg を単回投与（対照）
幾何最小二乗平均値は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた最小二乗平均値を指数変換して算出した。
幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照）
被験者内変動係数（CV）%は、100 ×（平方根（exp［MSE］-1））として算出した（MSE＝ANOVA からの残差分散）。

Table 3: **ダニコパン+ミダゾラム併用時とミダゾラム単剤投与時のミダゾラムの t_{max} のノンパラメトリック統計学的比較**

	差：投与 B − 投与 A		
パラメータ	**中央値**	**最小値－最大値**	**p 値**
t_{max}（時間）	0.000	-1.25 - 1.00	0.7813

投与 B（Period 2）：Day 1～Day 4 にダニコパン 150 mg を 1 日 3 回投与し、Day 4 にミダゾラム 2 mg を単回併用投与（試験）
投与 A（Period 1）：Day 1 にミダゾラム 2 mg を単回投与（対照）
p 値は Wilcoxon Signed Rank 検定に基づく。

Table 4: ダニコパン+フェキソフェナジン併用時とフェキソフェナジン単剤投与時の血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータの統計学的比較

	投与 D（試験）		投与 C（対照）				
パラメータ	幾何最小二乗平均	n	幾何最小二乗平均	n	幾何平均比 (%)	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_t (ng*h/mL)	2936	12	1840	12	159.53	145.27 - 175.18	12.82
AUC_∞ (ng*h/mL)	3048	12	1878	11	162.27	146.72 - 179.47	13.14
C_{max} (ng/mL)	494.3	12	347.4	12	142.28	127.52 - 158.75	15.02

投与 D（Period 2）：Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg を 1 日 3 回投与し、Day 4 にフェキソフェナジン 180 mg を単回併用投与（試験）
投与期 C（Period 1）：Day 1 にフェキソフェナジン 180 mg を単回投与（対照）
幾何最小二乗平均値は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた最小二乗平均値を指数変換して算出した。
幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照）
被験者内変動係数（CV）%は、100×（平方根（exp［MSE］-1））として算出した（MSE＝ANOVA からの残差分散）。

Table 5: ダニコパン+フェキソフェナジン併用時とフェキソフェナジン単剤投与時のフェキソフェナジンの t_{max} のノンパラメトリック統計学的比較

	差：投与 D－ 投与 C		
パラメータ	中央値	最小値－最大値	p 値
t_{max}（時間）	0.750	-0.50 - 2.50	0.0137

投与 D（Period 2）：Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg を 1 日 3 回投与し、Day 4 にフェキソフェナジン 180 mg を単回併用投与（試験）
投与 C（Period 1）：Day 1 にフェキソフェナジン 180 mg を単回投与（対照）
p 値は Wilcoxon Signed Rank 検定に基づく。

Table 6: ダニコパン+ MMF 併用時と MMF 単剤投与時の血漿中 MPA の薬物動態パラメータの統計学的比較

	投与 F（試験）		投与 E（対照）				
パラメータ	幾何最小二乗平均	n	幾何最小二乗平均	n	幾何平均比 (%)	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_t (ng*h/mL)	52250	11	50410	12	103.65	95.01 - 113.09	11.45
AUC_∞ (ng*h/mL)	54030	10	51700	11	104.51	94.78 - 115.24	11.96
C_{max} (ng/mL)	16020	11	16180	12	99.00	72.12 - 135.91	46.34

投与 F（Period 2）：Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg を 1 日 3 回投与し、Day 4 に MMF 1 g を単回併用投与（試験）
投与 E（Period 1）：Day 1 に MMF 1 g を単回投与（対照）
幾何最小二乗平均値は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた最小二乗平均値を指数変換して算出した。
幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照）
被験者内変動係数（CV）%は、100×（平方根（exp［MSE］-1））として算出した（MSE＝ANOVA からの残差分散）。

Table 7: ダニコパン+ MMF 併用時と MMF 単剤投与時の MPA の t_{max} のノンパラメトリック統計学的比較

	差：投与 F − 投与 E		
パラメータ	中央値	最小値－最大値	p 値
t_{max}（時間）	-0.042	-2.25 - 1.00	0.9492
投与 F（Period 2）：Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg を 1 日 3 回投与し、Day 4 に MMF 1 g を単回併用投与（試験） 投与 E（Period 1）：Day 1 に MMF 1 g を単回投与（対照） p 値は Wilcoxon Signed Rank 検定に基づく。			

Table 8: ダニコパン+ MMF 併用時と MMF 単剤投与時の血漿中 MPAG の薬物動態パラメータの統計学的比較

	投与 F（試験）		投与 E（対照）				
パラメータ	幾何最小二乗平均	n	幾何最小二乗平均	n	幾何平均比 (%)	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_t (ng*h/mL)	343300	11	373200	12	91.99	88.71 - 95.39	4.70
AUC_∞ (ng*h/mL)	372500	11	399900	12	93.14	90.07 - 96.31	4.34
C_{max} (ng/mL)	25100	11	28650	12	87.62	71.64 - 107.17	26.55
投与 F（Period 2）：Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg を 1 日 3 回投与し、Day 4 に MMF 1 g を単回併用投与（試験） 投与 E（Period 1）：Day 1 に MMF 1 g を単回投与（対照） 幾何最小二乗平均値は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた最小二乗平均値を指数変換して算出した。 幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照） 被験者内変動係数（CV）%は、100 ×（平方根（exp［MSE］-1））として算出した（MSE＝ANOVA からの残差分散）。							

Table 9: ダニコパン+ MMF 併用時と MMF 単剤投与時の MPAG の t_{max} のノンパラメトリック統計学的比較

	差：投与 F − 投与 E		
パラメータ	中央値	最小値－最大値	p 値
t_{max}（時間）	0.188	-2.75 - 1.25	0.8398
投与 F（Period 2）：Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg を 1 日 3 回投与し、Day 4 に MMF 1 g を単回併用投与（試験） 投与 E（Period 1）：Day 1 に MMF 1 g を単回投与（対照） p 値は Wilcoxon Signed Rank 検定に基づく。			

7　第 1 相試験【ACH471-011】（海外）

1.1　試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-011】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　　第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-011】

治験の標題：
健康被験者を対象に改良放出プロトタイプ製剤を投与したときのダニコパンの薬物動態プロファイルを評価する第 1 相試験

治験実施計画書番号：ACH471-011

治験実施施設：
1 施設

治験期間：
試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：2017 年 12 月 1 日
試験終了日：2018 年 3 月 21 日

開発段階：第 1 相

目的：
主要目的
- 健康被験者にダニコパン（別称：ACH-0144471）の複数の改良放出プロトタイプ製剤を単回経口投与したときのダニコパンの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。

副次目的
- 健康被験者にダニコパンの改良放出プロトタイプ製剤を投与したときの安全性及び忍容性に関する情報を提供する。

探索的目的
- 特定のダニコパンの改良放出プロトタイプ製剤の中脂肪食摂取後及び絶食下での相対的バイオアベイラビリティ（BA）を明らかにする（解析に利用可能なデータがある場合）。

方法：
本試験は単群の健康被験者を対象としてダニコパンの改良放出プロトタイプ製剤（以下、プロトタイプ）の PK、安全性及び忍容性を検討する単一施設、オープンラベル、非ランダム化、固定順序試験である。全体で 5 期の計画であり、最後の 2 期（Period 4 及び Period 5）は任意とした。健康被験者 14 名に複数のプロトタイプを単回経口投与した。また、特定の 1 種類のプロトタイプを中脂肪食（朝食）（任意）後に投与することで、食事が PK に及ぼす影響も評価した。各期の間に 14 日間の休薬期間をおき、以下の投与レジメンを計画した。

Period	レジメン	治験薬 [a]
1	A	改良放出プロトタイプ 1（ダニコパン 400 mg：1 × 400 mg）の絶食下投与
2	B	改良放出プロトタイプ 2 の絶食下投与
3	C	改良放出プロトタイプ 3 の絶食下投与
4（任意）	D	改良放出プロトタイプ 4 の絶食下投与、又は過去に投与した改良放出プロトタイプを中脂肪食摂取後に投与
5（任意）[b]	E	改良放出プロトタイプ 5 の絶食下投与、又は過去に投与した改良放出プロトタイプを中脂肪食摂取後に投与

[a] レジメン B～E では、必要用量に達するまで複数の錠剤を投与することとした。投与可能な最大用量は 500 mg 速放製剤を 1 日 2 回投与したときの曝露量と同等（AUC_{24h} の平均値= 10,800 ng· h/mL）。
[b] Period 5 は実施されなかった。

Period 1 以降はダニコパンの用量を調節可能とした（投与可能な最大用量は 500 mg 速放製剤を 1

日 2 回投与したときの曝露量と同等［AUC_{24h} の平均値= 10,800 ng· h/mL］）。Period 2 及び Period 3 では異なるプロトタイプを絶食下で投与し、Period 4 では Period 2 に投与されたプロトタイプ（プロトタイプ 2）を中脂肪食摂取後に投与した。各投与期の後に PK 及び安全性データの中間データレビューを行い、その後のレジメンで投与するプロトタイプ、用量、摂食状態を決定した。Period 4 の投与後に本試験の目的が達成され、それ以降の投与は不要と判断されたため、Period 5 は実施しなかった。

Period 1 の Day 1 前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施し、本試験への組入れを決定した。各投与期は同じ試験デザインとした。適格被験者は投与前日（Day -1）の夜に治験実施施設に入院し、一晩絶食後、又は中脂肪食摂取後投与の場合は中脂肪食（朝食）後、各投与期の Day 1 の朝にプロトタイプを 240 mL の水とともに投与された。中脂肪食摂取後投与を選択した場合、朝食は最長 25 分間で摂取し、朝食開始から 30 分後に投与することとした。

被験者は投与 48 時間後（Day 3）まで治験実施施設に入院し、退院後、Day 4 の朝に治験実施施設に再来院して投与 72 時間後の PK 検体を採取した。ダニコパンの投与間隔を 14 日間以上とすることで、各投与の間に適切な休薬期間を設け、用量の決定に十分な期間を確保した。試験全体での最終投与の 10 日後（±2 日）に追跡調査来院を実施し、被験者の継続的な健康状態を確認した。

患者数（計画時及び解析時）：

計画時：14 名

解析時：登録 14 名（試験完了：12 名、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団：14 名）

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

以下の基準をすべて満たす被験者を本試験への組入れに適格とした。

1. 健康男性又は妊娠中／授乳中でない健康女性。
2. 18 歳以上 55 歳以下の者。
3. 体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者。この範囲外である場合は、治験責任医師が臨床的に重要な状態ではないと判断する者。
4. コミュニケーションによって、試験全体に参加する意思と能力があると判断する者。
5. 文書による同意が得られており、同意説明文書に記載された要件及び制限事項、来院スケジュール、治療計画、臨床検査、PK 検体採取スケジュール及びその他の試験手順を遵守することができ、試験のために来院する意思と能力があると判断する者。
6. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニングから最終追跡来院の 30 日後まで、禁欲に同意するか、パートナーとともに極めて有効な避妊法を使用することに同意する者。妊娠する可能性がない女性は、避妊法を使用する必要はない。
7. 男性の場合、投与期間中及び退院後 14 日間以上、禁欲に同意するか、パートナーとともにコンドームに加え有効な避妊法を使用することに同意する者。かつ、投与期間中及び退院後 14 日間以上、精子提供しないことに同意する者。
8. 上記の基準に加えて、以下の制限にも同意する者。
   - スクリーニング前 24 時間、及び各期の入院 24 時間前から投与 72 時間後までは、アルコール摂取を控えること。
   - 各期の入院 24 時間前から投与 72 時間後までは、グレープフルーツ、セビリアオレン

ジ、クランベリー、カフェイン、その他キサンチン類を含む飲食物を摂取しないこと。
- スクリーニング前 48 時間、並びに各期の入院 48 時間前から投与 72 時間後までは、ケシの実を含む食物の摂取を控えること。
- スクリーニング来院の 72 時間前以降、並びに入院 72 時間前から最終投与 72 時間後までは、不慣れな激しい運動に参加しないこと。

［除外基準］
以下の基準に 1 つ以上該当する被験者は本試験から除外した。
1. 過去 3 ヵ月以内に臨床試験で治験薬の投与を受けた者。
2. 治験実施施設の従業員、若しくは治験実施施設又は治験依頼者の従業員の家族。
3. 過去に本試験に組み入れられた者。
4. 過去 2 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴又は病歴がある者。
5. 日常的なアルコール摂取量が週 21 単位を超える男性及び週 14 単位を超える女性（1 単位＝ビール 1/2 パイント、40%の蒸留酒 25 mL、又はワイン 125 mL）。
6. 現喫煙者及び過去 12 ヵ月以内に喫煙した者。スクリーニング時の呼気一酸化炭素（CO）測定値が 10 ppm を超える者。
7. 電子たばこ及びニコチン代替製品を現在使用している者、及び過去 12 ヵ月以内にこれらの製品を使用した者。
8. 妊娠中又は授乳中の妊娠可能な女性（すべての女性被験者は尿妊娠検査が陰性でなければならない）。永続的な不妊（子宮摘出、両側卵管切除及び両側卵巣摘出）又は閉経後（他の医学的原因がなく 12 ヵ月間無月経で、血清卵胞刺激ホルモン［FSH］濃度が 40 IU/L 以上）の女性以外は妊娠可能な女性とみなされる。
9. 複数回の静脈穿刺／カニューレ挿入に適した静脈がないとスクリーニング時に治験責任医師が判断する者。
10. スクリーニング時に臨床的に重要な臨床検査値異常（治験責任医師の判断による）が認められる者。スクリーニング時に以下の臨床検査値異常が認められた者は除外する。
    - 血清アルカリホスファターゼ（ALP）が基準値上限（ULN）超*
    - 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍超、又は Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス（CLcr）推定値が 80 mL/分未満
    - 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN 超*
    - 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN 超*
    - スクリーニング時の総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超
    - 好中球絶対数が基準値下限（LLN）未満（黒人又は混血の被験者は LLN の 0.75 倍未満）
    - 血小板数が LLN 未満、活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN 超、国際標準比が ULN の基準範囲を超える（>1.3）又はプロトロンビン時間が ULN 超、ヘモグロビンが LLN 未満などの凝固系異常
11. 治験責任医師の判断で、臨床的に重要なバイタルサイン又は心電図の異常が認められる者。Fridericia の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が 450 msec を超える者（再検査で確認した場合を除く）。
12. 乱用薬物検査の結果が陽性の者。

13. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎又は C 型肝炎感染（血清学的検査で HIV 抗体陽性、B 型肝炎表面抗原［HBsAg］陽性、又は抗 HCV 抗体［HCVAb］陽性）のエビデンスがある者。
14. 治験責任医師が臨床的に重要と判断した心血管疾患、腎疾患、肝疾患、慢性呼吸器疾患、消化器疾患、神経障害又は精神障害の既往歴がある者。
15. 髄膜炎菌感染症の既往歴又は家族歴がある者。
16. 胆嚢切除又は胆石の既往歴がある者。
17. 中脂肪食の朝食を摂取できない者。
18. 医薬品又は製剤の添加物に対する重篤な副作用又は重篤な過敏症がある者。
19. 治療を必要とする臨床的に重要なアレルギーの病歴、又は既往歴があると治験責任医師が判断する者。活動性でない花粉症は許容される。
20. 過去 3 ヵ月以内に 400 mL を超える献血又は失血があった者。
21. 治験薬初回投与前 14 日（又は判明している場合は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方）以内に処方薬を使用した者（全身投与及び局所投与）、治験薬投与前 14 日以内に一般用医薬品（ビタミン剤、ハーブサプリメント、栄養補助食品など）を使用した者。パラセタモール 4 g/日及びホルモン補充療法／ホルモン避妊法の使用は可とした。治験責任医師と治験依頼者のメディカルモニターの合意により、本試験の目的に支障がないと判断された場合は、その他の例外が個別に適用可能とした。
22. 肝ミクロソーム酵素チトクローム P450（CYP）活性を誘導する薬剤（キニーネなど）を治験薬の初回投与前 28 日以内に使用した者。
23. 胆汁うっ滞の既往歴又は病歴がある者。
24. ジルベール症候群であることが判明している、及び／又はジルベール症候群を示唆する既往歴がある者。
25. 入院期間中若しくは退院後 14 日以内に妊娠中、授乳中、又は妊娠を計画している女性パートナーがいる男性被験者。
26. 治験薬投与前 14 日以内に発熱性疾患、38°C を超える体温、又は臨床的に重要な活動性感染症のその他の所見が認められた者。
27. その他の理由により、試験参加の適格性を治験責任医師が確信できなかった者。

* ULN を超えるが ULN の 1.5 倍未満の場合、組入れの可否をメディカルモニターと個別に協議することとした。

治験薬、用法・用量：

Period	レジメン	治験薬
1	A	改良放出プロトタイプ 1（ダニコパン 400 mg：400 mg 錠 [redacted] × 1）の絶食下投与
2	B	改良放出プロトタイプ 2（ダニコパン 400 mg：400 mg 錠 [redacted] × 1）の絶食下投与
3	C	改良放出プロトタイプ 3（ダニコパン 800 mg：200 mg 錠 [redacted] × 4）の絶食下投与
4	D	改良放出プロトタイプ 2（ダニコパン 400 mg：400 mg 錠 [redacted] × 1）の中脂肪食摂取後投与

治療期間：

Period 1 から Period 4 の各期に各レジメンで単回投与を行い、各期の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。最終投与の 10 日後（±2 日）に追跡調査を実施した。

評価項目：

［薬物動態］

C_{max}：最高血漿中濃度

C_8：投与 8 時間後の濃度

C_{12}：投与 12 時間後の濃度

C_{24}：投与 24 時間後の濃度

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

t_{lag}：濃度時間プロファイルで、投与から被検物質が最初に定量できた時点までの経過時間

$t_{1/2}$：消失半減期

AUC_{8h}：時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積

AUC_{12h}：時間 0 から投与 12 時間後までの濃度時間曲線下面積

AUC_{24h}：時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積

AUC_{last}：時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積

AUC_{∞}：時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積

%AUCextrap：最終測定時点を超えて外挿した AUC_{∞}の割合

F_{rel} C_{max}：C_{max} に基づく相対的 BA

F_{rel} AUC_{8h}：AUC_{8h} に基づく相対的 BA

F_{rel} AUC_{12h}：AUC_{12h} に基づく相対的 BA

F_{rel} AUC_{24h}：AUC_{24h} に基づく相対的 BA

F_{rel} AUC_{last}：AUC_{last} に基づく相対的 BA

F_{rel} AUC_{∞}：AUC_{∞}に基づく相対的 BA

lambda-z：みかけの消失相の傾き（上下）

MRT_{∞}：血管外投与後に無限時間まで外挿した平均滞留時間

［安全性］

有害事象、身体検査、安全性臨床検査評価、バイタルサイン及び 12 誘導心電図

統計手法：

用量補正した PK パラメータ（C_{max}/D、AUC_{8h}/D、AUC_{12h}/D、AUC_{24h}/D、AUC_{last}/D 及び AUC_{∞}/D）に関する正式な統計解析を実施した。PK パラメータは自然対数変換し、混合効果モデル法を用いて解析した。モデルには、固定効果としてレジメンを、変量効果として被験者を含めた。帰無仮説は、比較する各レジメン間に差がないこととした。

絶食下で投与した各プロトタイプとプロトタイプ 1 を比較評価し、プロトタイプ 2 の中脂肪食摂取後投与と絶食下投与の比較評価も行った。

対比較による差と、モデルから得られた 90%信頼区間（CI）を含む調整済み平均値を対数スケールで逆変換し、調整済み幾何平均比（GMR）及びその 90%CI を算出した。

上記の投与間の対比較の 90%CI を含む調整済み GMR（被験薬／対照薬）を示し、投与間の対比較に関連する p 値を示した。

結果の要約：

<u>薬物動態の結果</u>

健康被験者にプロトタイプを単回経口投与したときのダニコパンの血漿中 PK パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）を Table 2 に示す。

プロトタイプ 1 を投与したときの t_{max} は 1.50～8.00 時間であり、消失速度は変動したため、半減期の幾何平均値は約 15.0 時間となった。
全体として、プロトタイプ 1（[redacted]）と比較して、プロトタイプ 2 及び 3（[redacted]）のいずれでも、投与量で正規化した相対的 BA はわずかに増加し、C_{max} 及び血漿中濃度時間プロファイルの最初の 24 時間に測定した濃度時間曲線下面積（AUC）で統計学的な有意差が認められた（有意水準 0.10）。これは [redacted] 含量の減少によるダニコパンの放出及び吸収の早期化と一致する。プロトタイプ 3 の用量及び体積対表面積比の増加は、相対的 BA に実質的な影響を及ぼさないと考えられた。被験者間のばらつきは大きかったが、プロトタイプ 1、2、3 の消失速度に明らかな差は認められなかった。
400 mg のプロトタイプ 2 を中脂肪食（朝食）後に投与したとき、同じプロトタイプの絶食下投与（t_{max} の中央値：3.00 時間）と比較して、t_{max} の中央値が 5.00 時間に遅延した。曝露量は、すべての PK パラメータ（C_{max}、AUC_{8h}、AUC_{12h}、AUC_{24h}、AUC_{last}、AUC_{∞}）で統計学的に有意に増加した（有意水準 0.10）。中脂肪食摂取後投与での C_{max} 及び AUC の被験者間変動も、絶食下投与と比較してわずかに減少したと考えられた。中脂肪食摂取後投与でのダニコパンの消失は絶食下投与と同程度であり、終末相の $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 19 時間であった。

<u>安全性の結果</u>
本試験の 4 期にわたるプロトタイプ 1、2、3 のダニコパン単回投与の忍容性はおおむね良好であった。死亡は認められなかったが、試験中止に至った有害事象として「妊娠」1 件（治験薬と関連なし［Unrelated］）、重篤な有害事象として「自然流産」1 件（Grade 3、治験薬とおそらく関連なし［Unlikely］）が発現した。
全体で有害事象は 7 名（50.0%）に計 23 件発現した。有害事象が発現した被験者数はプロトタイプ 3 の 800 mg 絶食下投与後が最も多く、プロトタイプ 2 の 400 mg 中脂肪食摂取後投与が最も少なかった。しかし、プロトタイプ間で有害事象の発現割合に顕著な差はなく、プロトタイプ 2 の中脂肪食摂取後及び絶食下投与でも顕著な食事の影響は認められなかった。
発現割合が最も高かった有害事象は「頭痛」であり、「頭痛」の発現割合が最も高かったプロトタイプはプロトタイプ 1（4 名［28.6%］）であった（プロトタイプ 2 の絶食下投与：2 名［15.4%］、プロトタイプ 3：2 名［15.4%］、プロトタイプ 2 の中脂肪食摂取後投与：2 名［16.7%］）。その他に 2 名以上で発現した有害事象はなかった。
有害事象の多くは治験薬と関連なしと判断された。治験薬との関連性が否定できない有害事象は、プロトタイプ 1 の 3 名（21.4%）及びプロトタイプ 2 の中脂肪食摂取後投与後の 1 名（8.3%）に発現した「頭痛」、プロトタイプ 3 の 1 名（7.7%）に発現した「疲労」であった。プロトタイプ 2 の絶食下投与後では治験薬との関連性が否定できない有害事象は発現しなかった。
「自然流産」（1 名、重篤な有害事象、Grade 3）を除き、すべての有害事象は Grade 1 であった。この「自然流産」を発現した被験者は Period 4 の入院時に、「妊娠」（治験薬と関連なし、重症度分類なし）を発現し、試験を中止した。その後、当該被験者から「自然流産」が報告されたが、治験薬とのおそらく関連なしと判断された。
臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体検査所見は報告されなかった。
治験薬との関連性が否定できない有害事象、重篤な有害事象、及び試験中に実施された安全性評価から、ダニコパンの忍容性はおおむね良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。

製剤に関する考察

絶食下での初回投与（プロトタイプ 1）は、期待する in vitro 放出速度を示す用量の中間点であり、安全かつ治療効果があると推定される用量であることに基づき選択した。本製剤の曝露量は、用量差を考慮すると、これまでの臨床試験（ダニコパンの単回投与用量漸増試験［ACH471-001 試験］など）で速放製剤を用いて得られた曝露量よりも顕著に低かった。

ポリマー濃度が低く in vitro 放出速度が速い製剤（プロトタイプ 2）を絶食下で投与し、小腸上部に吸収域があるという仮説を検討した結果、プロトタイプ 1 と比較して相対的 BA が約 20%増加したことから、上部消化管に吸収域があり、消化管全体で吸収にばらつきがある可能性が示唆された。ダニコパンの吸収域特性を検討することによって、本結果が更に裏付けられると考えらえる。

プロトタイプ 3 は絶食下で投与し、投与量及び体積対表面積比の増加が曝露量に及ぼす影響を検討した。その結果、投与量で正規化した曝露量は、プロトタイプ 2 単回投与時の曝露量との顕著な差は認められなかった。したがって、マトリックス錠の表面積に重点を置いた開発では、ダニコパンの曝露量を顕著に改善することはできない可能性がある。

プロトタイプ 2 を中脂肪食摂取後投与したとき、過去の試験でのダニコパン速放製剤投与で認められた曝露量と同程度の曝露量の増加が認められた。

結論：

- 錠剤の放出速度を増加させたダニコパン（プロトタイプ 2）では、同じ用量での徐放性プロトタイプ（プロトタイプ 1）と比較して相対的 BA は約 20%増加し、C_{max} 及び投与 24 時間後まで測定した AUC で統計学的に有意であった（有意水準 0.10）。
- 投与量及び錠剤の体積対表面積比を増加させたダニコパン（プロトタイプ 3）では、徐放性プロトタイプ（プロトタイプ 1）と比較して、投与量で正規化した相対的 BA は約 20%～35%増加し、C_{max} 及び投与 24 時間後まで測定した AUC で統計学的に有意であった（有意水準 0.10）。
- プロトタイプ 2 の中脂肪食（朝食）後投与では、絶食下投与と比較して、t_{max} の中央値が遅延し、有意水準 0.10 で C_{max} 及び AUC_{last} の統計学的に有意な増加が認められた。
- 錠剤の放出速度、投与量、錠剤の体積対表面積比、食事の有無を変化させた場合でも、観察された半減期に明らかな影響は認められなかった。
- 3 種類のプロトタイプのいずれでも、被験者間の曝露量のばらつきは中等度～高度であり、中脂肪食摂取後投与では絶食下投与と比較して被験者間のばらつきはわずかに小さかった。
- 3 種類のプロトタイプのいずれでも、すべての被験者で良好な忍容性を示し、本試験で顕著な安全性の懸念は認められなかった。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Table 2: ダニコパンの血漿中 PK パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）

プロトタイプ	プロトタイプ 1 [redacted]% 絶食下 400 mg （1×400 mg） 14 名	プロトタイプ 2 [redacted]% 絶食下 400 mg （1×400 mg） 13 名	プロトタイプ 3 [redacted]% 絶食下 800 mg （4×200 mg） 13 名	プロトタイプ 2 [redacted]% 中脂肪食摂取後 400 mg （1×400 mg） 12 名
C_{max} (ng/mL)	69.4 (34.8)	81.8 (56.7)	186 (51.4)	177 (30.2)
C_8 (ng/mL)	21.8 (91.9)	30.1 (68.0)	55.0 (48.4)	74.5 (54.3)
C_{12} (ng/mL)	17.1 (44.4)	19.6 (46.3)	36.7 (23.2)	35.6 (50.6)
C_{24} (ng/mL)	11.9 (62.3)	13.9 (82.4)	25.3 (51.6)	17.9 (37.9)
T_{max}[a] (h)	2.500 (1.50-8.00)	3.000 (2.00-5.03)	3.000 (1.50-5.00)	5.000 (5.00-6.02)
T_{lag}[a] (h)	0.000 (0.00-0.50)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.50)
$T_{1/2}$ (h)	15.034 (50.9) [n=10]	14.009 (64.5) [n=9]	19.405 (91.9) [n=10]	19.145 (75.2) [n=10]
AUC_{8h} (ng.h/mL)	300 (44.6)	370 (54.5)	804 (41.9)	643 (29.9)
AUC_{12h} (ng.h/mL)	391 (49.4)	487 (52.3)	1000 (39.1)	878 (31.2)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	572 (45.8)	698 (46.0)	1370 (34.3)	1170 (31.7)
AUC_{last} (ng.h/mL)	878 (51.8)	1010 (57.9)	2030 (42.9)	1640 (36.4)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	812 (62.8) [n=9]	1070 (51.2) [n=8]	2120 (44.7) [n=8]	1690 (46.3) [n=9]
%AUCextrap (%)	3.270 (117.7) [n=9]	3.758 (151.8) [n=8]	2.578 (140.7) [n=8]	4.321 (97.5) [n=9]
F_{rel} C_{max} (%)	NC	119.396 (41.6)	135.539 (37.5)	190.188 (38.9) [n=11]
F_{rel} AUC_{8h} (%)	NC	124.497 (42.4)	135.249 (32.9)	153.430 (33.5) [n=11]
F_{rel} AUC_{12h} (%)	NC	126.411 (46.9)	130.385 (34.9)	159.348 (41.6) [n=11]
F_{rel} AUC_{24h} (%)	NC	125.601 (41.8)	123.318 (31.2)	149.624 (43.9) [n=11]
F_{rel} AUC_{last} (%)	NC	120.445 (42.4)	120.800 (36.4)	143.677 (46.9) [n=11]
F_{rel} AUC_{∞} (%)	NC	118.828 (52.6) [n=5]	120.920 (51.1) [n=6]	131.530 (37.9) [n=5]
MRT_{∞} (h)	18.729 (35.6) [n=9]	16.945 (41.5) [n=8]	18.718 (33.0) [n=8]	20.819 (41.5) [n=9]

[a] 中央値（範囲）、NC：算出せず

8　第 1 相試験【ACH471-012】（海外）

1.1　試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-012】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　　第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-012】

治験の標題： 成人被験者を対象にダニコパンの安全性、忍容性及び薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討する第 1 相 2 Part オープンラベル単回投与並行群間試験	
治験実施計画書番号：ACH471-012	
治験実施施設： 2 施設	
治験期間： 最初の被験者のスクリーニング日：2018 年 5 月 1 日 最後の被験者の最終来院日：2018 年 9 月 21 日	**開発段階：**第 1 相
目的： 主要目的 程度の異なる肝機能障害を有する被験者にダニコパン（別称：ACH-0144471）を投与したときの薬物動態（PK）を、正常な肝機能を有する人口統計学的特性を一致（マッチング）させた健康被験者と比較検討する。 副次目的 程度の異なる肝機能障害を有する被験者にダニコパンを投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 探索的目的 程度の異なる肝機能障害を有する被験者にダニコパンを投与したときの薬力学的作用（PD）を、正常な肝機能を有するマッチングさせた健康被験者と比較検討する。	
方法： 本試験は、中等度の肝機能障害がダニコパンの PK、安全性、忍容性及び PD に及ぼす影響を、正常な肝機能を有するマッチングさせた健康被験者と比較評価するオープンラベル、非ランダム化、多施設共同、単回投与、並行群間比較試験である。 Part 1 では、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者を、正常な肝機能を有する健康被験者と比較した。Part 1 での PK 及び安全性の評価に基づき、治験責任医師と治験依頼者によって、肝機能障害を有する被験者に対するダニコパンのさらなる投与の中止が決定された。中等度の肝機能障害を有する被験者群で顕著な臨床効果が認められた場合には、Part 2 で軽度（Child-Pugh 分類 A）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害の影響を、正常な肝機能を有するマッチングさせた健康被験者群との比較で評価することとしていた。また、中等度の肝機能障害を有する被験者群で顕著な臨床効果が認められなかった場合には、Part 2 で重度の肝機能障害の影響を、正常な肝機能を有するマッチングさせた健康被験者群との比較で評価することとしていた。しかし、Part 1 での PK 及び安全性の評価に基づき、肝機能障害を有する被験者を対象と	

した今後の試験での推奨用量が確認されたことから、Part 2 は実施されなかった。
各健康被験者は、中等度の肝機能障害を有する被験者と 1:1 の比率で人口統計学的特性（年齢［±10 歳］、体格指数（BMI）［±20%］、性別）をマッチングさせ、この基準を満たす健康被験者のみによって肝機能障害を有する被験者と健康被験者との比較評価を行った。
Day -28 から Day -1 の間に被験者のスクリーニングを行い、適格性を確認した。治験薬投与前の臨床検査結果はすべて治験薬投与前に評価されることとした。適格被験者は Day -1 から Day 4 まで治験実施施設に入院し、必要な手順をすべて完了させた。Day 1 の中脂肪食摂取後にダニコパンを単回投与し、PK 及び PD 評価用の血液検体を投与後 72 時間にわたって採取した。実施する可能性がある解析のためにタンパク結合評価用の血液検体も採取した。安全性は試験全体で評価した。治験薬を投与されたすべての被験者は、Day 10（±2 日）に治験実施施設に来院し、最終追跡評価を行った。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：最大 48 名（Part 1：16 名［中等度肝機能障害 8 名、健康被験者 8 名］、Part 2：32 名［軽度肝機能障害 8 名、重度肝機能障害 8 名、健康被験者最大 16 名］）
解析時：PK 及び PD 解析対象集団 16 名（中等度肝機能障害 8 名、健康被験者 8 名）。試験完了 16 名（Part 1 のみ）。

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

すべての被験者

以下の選択基準をすべて満たす被験者を本試験の対象とした。

1. スクリーニング時に 18 歳以上 75 歳以下の成人男性及び女性。
2. スクリーニング時の BMI が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下で、体重が 50 kg 以上の者。
3. 以下に定義した女性被験者は妊娠の可能性がないため、避妊法を用いる必要はない。
   - 子宮摘出術、両側卵管卵巣摘出術又は卵巣摘出術による避妊手術、及び子宮鏡検査を治験薬投与の 6 ヵ月以上前に実施した者。
   - 治験薬投与前に 1 年以上無月経であり、血清中の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が閉経後の状態と一致する閉経後の者。
4. 不妊手術を受けていない男性の場合、性的な活動を行う場合、Day -1 から投与 90 日後まで禁欲するか、効果の高い避妊法（手術成功の医学的評価が確認された精管切除、コンドーム+パートナーが以下を使用：排卵を抑制する経口、膣内又は経皮混合型ホルモン避妊法［エストロゲン及びプロゲストゲン含有］、子宮内避妊器具、子宮内ホルモン放出システム、両側卵管結紮）を使用することに同意する者。男性の場合、Day -1 から投与 90 日後まで精子を提供しないことに同意する者。同じ期間に、妊娠中の女性パートナー又は妊娠していない妊娠可能な女性パートナーは、極めて有効な避妊法を使用することに同意することとした。
5. 同意説明文書を理解でき、署名する意思がある者。

肝機能障害を有する被験者

肝機能障害を有するすべての被験者は、すべての被験者に対して規定した基準に加えて、以下の基準を満たすこととした。

6. 病歴、身体検査、バイタルサイン、心電図及びスクリーニング時の臨床検査プロファイルに基

づき、肝機能障害を除けば、治験参加に十分な健康状態であると治験責任医師又は委任された者が判断した者。
7. 安定した（過去 1 ヵ月以内に肝機能の悪化による疾患の急性発症がない）慢性（6 ヵ月超）の肝不全と診断された者。
8. 安定した投与レジメン（投与前 14 日以内に新たな薬剤の投与を開始していない、又は用量を変更していない）を投与されていた者。併用薬は、肝機能障害を有する被験者に一般的な併用薬の一覧に記載されている場合を除き、治験依頼者によって承認されていること。
9. 肝機能障害に関連する併存疾患を考慮に入れた上で、スクリーニング時及び入院時の全般的健康状態が良好である者。
10. 以下に示す肝硬変の所見がある者
    a. 生検（組織学的診断）又は画像検査（例：コンピュータ断層撮影［CT］スキャン、超音波又は磁気共鳴映像法［MRI］、又は他の適切な画像検査）により、肝硬変様の肝臓、脾腫、再疎通した臍静脈、腹水など、実質性肝疾患の所見が認められる者。
11. C 型肝炎ウイルス（HCV）感染、B 型肝炎ウイルス（HBV）感染、特発性、アルコール乱用、又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）による肝硬変を有する者。
12. Day 1 前 6 ヵ月以内の画像検査（超音波、CT スキャン、MRI）で肝細胞癌の所見がない者。
13. スクリーニング時に Child-Pugh 分類スコアによる評価で肝機能障害が認められる者。
    a. 軽度：分類 A（Child-Pugh スコア 5～6）
    b. 中等度：分類 B（Child-Pugh スコア 7～9）
    c. 重度：分類 C（Child-Pugh スコア 10～15）

健康被験者

健康被験者は、すべての被験者に対して規定した基準に加えて、以下の基準を満たすこととした。
6. 肝機能障害を有する肝機能障害群のいずれかの被験者とスクリーニング時の年齢（±10 歳）、性別及び BMI（±20%）が同様であり、人口統計学的にマッチングする者。
7. 医学的に健康であり、臨床的に重要な既往歴、身体検査、スクリーニング時の臨床検査プロファイル、バイタルサイン、又は心電図所見がないと治験責任医師又は委任された者が判断した者。

［除外基準］

すべての被験者

以下のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。
1. マッチングさせた対照被験者では、その他臨床検査値の正常範囲からの臨床的に重要な逸脱が認められた者。また、肝機能障害を有する被験者では、肝機能障害の程度と一致する臨床検査所見を超えた臨床検査値異常が認められた者（治験責任医師又は委任された者の判断に基づく）。
2. 本試験に関して完了あるいは参加する能力を制限する可能性がある、試験結果に影響する可能性がある、又は試験参加により被験者にリスクを及ぼす可能性があると治験責任医師又は委任された者が判断した、医学的、精神医学的状態又は疾患（肝機能障害を除く）の既往歴を有する者。
3. 投与前 6 ヵ月以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴又は病歴がある者。

4. 治験薬又は関連化合物に対する臨床的に重要な過敏症又は特異体質反応の既往歴又は病歴を有する者。その他の薬剤又は食物に対するアレルギー歴は、治験責任医師又は委任された者が個別に評価し、登録を決定した。
5. β-ラクタム系、ペニシリン、アミノペニシリン、フルオロキノロン系（特にシプロフロキサシンを含む）、セファロスポリン系、及びカルバペネム系などの一般的に使用される抗菌薬に対して臨床的に重要な過敏症反応の既往歴があり、経験的な抗生物質療法又は活動性感染症の治療を適切に行うことが困難であると治験責任医師が判断する者。
6. 投与前 14 日以内に発熱性疾患の既往歴又はその他の感染の所見がある者。
7. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある者の第一度近親者。
8. 経口投与した薬物の吸収や排泄に影響を及ぼす可能性がある処置を過去に受けた者（胃や腸の手術又は切除、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術、又は外科的シャントの既往歴を含む）。虫垂切除、胆嚢切除及びヘルニア修復は、合併症を伴わなければ許容された。
9. 肝胆汁性胆汁うっ滞の既往歴又は所見がある者。
10. 入院前に治験責任医師又は委任された者がジルベール症候群と診断した、又は既往歴を有すると判断する者。
11. 投与前 4 週間以内に大手術を受けた者。
12. 妊娠検査陽性又は授乳中の女性。
13. スクリーニング時の古典経路活性（CH50）の結果が基準範囲外である者（治験依頼者の承認が得られている場合を除く）。
14. スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（HIV、HIV-1 及び HIV-2 抗体）検査の結果が陽性の者。
15. Day-1 又は Day 1 の投与前の体温が 38°C 以上の者。
16. スクリーニング時から PK 評価用検体採取期間の全体でヘビースモーカー（10 本／日を超えるタバコ又はそれと同等）であった者、又はニコチン製品を使用している者。
17. 投与前 75 日以内にエクリズマブの投与を受けた者（用量や投与間隔は問わない）。
18. 他の治験薬の治験に参加し、半減期の 5 倍の期間（判明している場合）又は投与前 30 日以内のいずれか長い方の期間内に当該治験薬の投与を受けた者。
19. 1 日平均で 8 杯を超えるコーヒー又はその他のカフェイン含有飲料、又は 7 缶のコーラを摂取する者。
20. 入院前に末梢静脈路確保が困難であった者。
21. 投与前 3 ヵ月以内に全血を献血した者、又は投与前 30 日以内に血漿を献血した者。
22. 投与前 6 ヵ月以内に血液製剤の投与を受けた者。
23. 投与前 30 日以内にワクチン接種を受けた者。
24. 悪性腫瘍の既往歴又は病歴がある者。ただし、既治療の基底細胞癌を除く。
25. スクリーニング時又は入院時に乱用薬物のスクリーニング検査で陽性となった者。ただし、治験責任医師及び治験依頼者の承認を得ている処方薬の使用により薬物スクリーニングで陽性となった場合を除く。
26. 投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に 21 drinks／週（1 drink はワイン 5 オンス［150 mL］、ビール 12 オンス［360 mL］、強い酒類 1.5 オンス［45 mL］）を超える日常的なアルコール摂取の既往歴がある者。
27. スクリーニング時又は入院時に尿中又は呼気中アルコール検査の結果が陽性の者。

28. 血清クレアチニンが基準値上限（ULN）超、又は Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスが 80 mL/分未満の者。
29. P 糖蛋白（P-gp）の強力な阻害薬又は誘導薬として知られる薬剤（セイヨウオトギリソウを含む）を、投与前にそれぞれ 14 日間又は 28 日間以内に使用した者。

肝機能障害被験者

肝機能障害被験者は、すべての被験者に対して規定した基準に加えて、以下の基準のいずれかに該当する場合、本試験から除外した。

30. 被験者が本試験に関して完了あるいは参加する能力を制限すると治験責任医師又は委任された者が判断した、入院前の急性又は慢性の非肝疾患を有する者。
31. その他の不特定の理由により、治験責任医師又は委任された者あるいは治験依頼者が組入れに不適切と判断する者。
32. スクリーニング時に基準範囲外の臨床検査値が認められ、治験責任医師又は委任された者が、臨床的に重要であり（全血球算定、血液生化学的検査、凝固検査及び尿検査を含む）、肝機能障害とは関連がないと判断する者。
33. 治験責任医師及び治験依頼者（メディカルモニター）の見解で、スクリーニング期間中及び Day 1 前 30 日以内に、以下に示す肝機能の変動又は急速な悪化が認められた者。
    a. 代償性肝硬変の既往歴（静脈瘤出血、特発性細菌性腹膜炎を含む感染症、敗血症、肝腎症候群及び投与 1 ヵ月以内の門脈体循環性脳症の悪化）
    b. 肝肺症候群
    c. 上記のいずれかによる入院
    d. 総ビリルビン又はプロトロンビン時間（PT）の 50%を超える悪化
34. ウィルソン病、α1-アンチトリプシン欠損症、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎及び自己免疫性肝炎による慢性肝疾患の既往歴がある者。
35. 肝移植又はその他の臓器移植の既往歴がある者。

健康被験者

健康被験者は、すべての被験者に対して規定した基準に加えて、以下の基準のいずれかに該当する場合、本試験から除外した。

30. スクリーニング時又は入院時の以下の臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査を含む）が基準範囲外である者。
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）を超える
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN を超える
    - アルカリホスファターゼ（ALP）が ULN を超える
    - スクリーニング時の総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超える
    - 好中球絶対数（ANC）が基準値下限（LLN）未満
    - 血小板数が LLN 未満、部分トロンボプラスチン時間（PTT）が ULN を超える、国際標準比（INR）が ULN の基準範囲を超える（>1.3）、又は PT が ULN を超えるなどの凝固検査値異常
    - ヘモグロビンが LLN 未満
31. 病歴、身体検査、又は診断検査により確認された急性肝疾患又は慢性肝疾患の所見がある者。

32. 投与前 14 日以内に処方薬／製品を使用した者。ただし、治験責任医師（又は委任された者）が容認できるとみなした場合を除く。
33. 投与前 7 日以内に市販の一般用医薬品（ビタミン、ミネラル、栄養補助食品、植物療法／ハーブサプリメント／植物由来製剤を含む）を使用した者。ただし、治験責任医師（又は委任された者）が容認できると判断した場合を除く。
34. 慢性 HBV 感染（B 型肝炎表面抗原［HBsAg］陽性）又は慢性 HCV 感染（HCV 抗体）の所見がある者。

治験薬、用法・用量：

被験者に、Day 1 の中脂肪食摂取後にダニコパン（ロット番号：[redacted]）200 mg（100 mg 錠×2）を約 240 mL の水とともに単回経口投与した。

治療期間：

各被験者での試験期間は約 38 日間（スクリーニング期間約 28 日間、追跡調査期間 10［±2］日間）とした。被験者は入院日から 5 日間（Day -1～Day 4）、治験実施施設に入院し、治験薬を投与された被験者（試験を早期中止した被験者を含む）は、Day 10（±2 日）に治験実施施設に来院し最終追跡評価を実施することとした。

評価項目：

［薬物動態］

すべての被験者からダニコパン測定用の血液検体を投与前並びにダニコパンの投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、16、24、48、72 時間後に採取した。

すべての被験者から蛋白結合率測定用の血液検体を投与前並びにダニコパンの投与 1.5 時間後及び 8 時間後に採取したが、本試験では蛋白結合率解析は実施しなかった。

すべての濃度データを、個々の PK パラメータの算出、個々の濃度時間プロット（実際の検体採取時間に基づく）及び平均濃度時間プロット（規定の検体採取時間に基づく）に含めた。

PK の主要評価項目は、中等度の肝機能障害を有する成人被験者及びマッチングさせた健康対照被験者に投与したダニコパンの AUC_t、AUC_∞及び C_{max} であり、中等度の肝機能障害を有する成人被験者及びマッチングさせた健康対照被験者でのダニコパンの T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、Vd/F 及び血漿中非結合型分率も必要に応じて算出した。

［安全性］

臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査）、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び有害事象を評価した。

統計手法：

［薬物動態］

血漿中濃度及び PK パラメータの記述統計量を示した。

ダニコパンの特定の PK パラメータ（AUC_∞、C_{max}、CL/F 及び Vz/F）と肝機能異常（血清アルブミン［Day 4］、PT［Day 2］、Child-Pugh の総合スコア）との関係を探索的に検討した。

PK パラメータの統計解析

自然対数変換した PK パラメータ（C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞）を比較し、中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチングさせた健康被験者でのダニコパンの相対的バイオアベイラビリティを評価した。2 標本 t 検定を用いて、中等度肝機能障害群と健康対照群の PK パラメータの差を評価した。C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の 90%信頼区間（CI）を算出し、中等度の肝機能障害を有する被

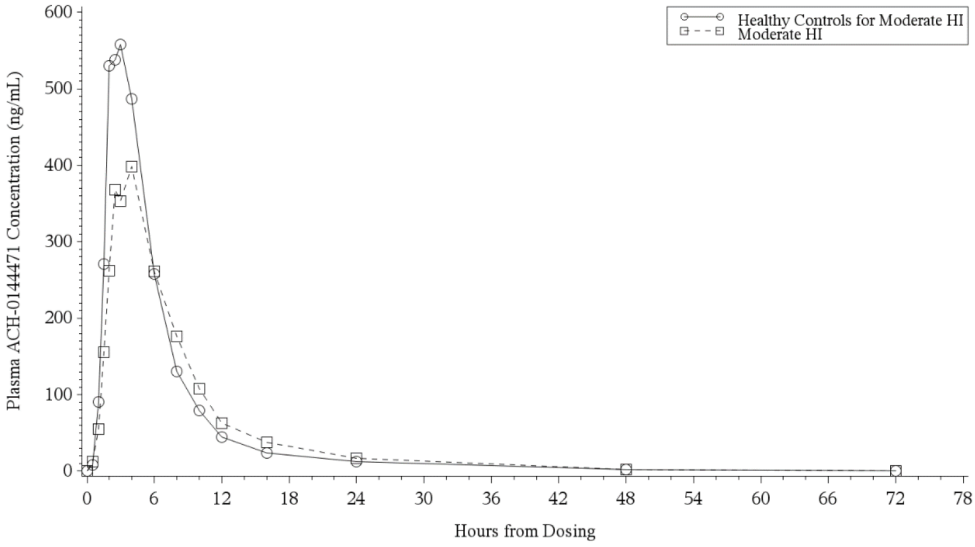
験者と健康被験者との差を推定した。
［安全性］
推測統計は実施しなかった。数値的な人口統計学的評価項目及び安全性の評価項目（臨床検査、バイタルサイン及び心電図）は、記述統計量を用いて群別に要約した。安全性のカテゴリカルデータ（有害事象、臨床検査値の異常変動）を群別に集計した。
探索的目的のため、PD マーカー（C3 補体蛋白［C3］、C4 補体蛋白［C4］、補体第二経路、補体第二経路機能活性、Bb、D 因子、及び補体総量）の一覧を示した。

結果の要約：

<u>薬物動態の結果</u>

中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチングさせた健康対照被験者にダニコパン 200 mg を投与したときの平均血漿中ダニコパン濃度時間プロファイルを線形スケールで以下に示す。

中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチングさせた健康対照被験者にダニコパン 200 mg を投与したときの算術平均血漿中ダニコパン濃度時間プロファイル（線形スケール）（PK 解析対象集団）



本試験で、中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチングさせた健康対照被験者にダニコパン 200 mg を投与したときの血漿中ダニコパン濃度時間プロファイルの特徴が十分に明らかにされた。すべての中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチングさせた健康被験者で、投与 0.5 時間後までに濃度が測定可能となった。ダニコパンの平均濃度のピークは、中等度の肝機能障害を有する被験者ではダニコパン 200 mg の投与 4 時間後、マッチングさせた健康対照被験者ではダニコパン 200 mg の投与 3 時間後に認められた。ダニコパン 200 mg 投与後のダニコパンの平均濃度時間プロファイルでは、中等度の肝機能障害を有する被験者よりも、マッチングさせた健康被験者の方が平均値のピークが高かった。ダニコパン濃度は、中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチングさせた健康対照被験者の大部分で、検体採取間隔の終了時（投与 72 時間後）に測定可能であった。
血漿中ダニコパンの PK パラメータの要約を Table 2 に示す。

本試験でダニコパンの PK プロファイルの特性が十分に明らかにされ、AUC%extrap の平均値はいずれの投与群でも 1%未満であった。全体として、中等度の肝機能障害を有する被験者にダニコパン 200 mg を投与したときの曝露量パラメータは、マッチングさせた健康被験者と比較して差があると考えられた。ダニコパン 200 mg 投与後の AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の幾何平均値は、マッチングさせた健康被験者よりも中等度の肝機能障害を有する被験者の方が低かった。ダニコパン 200 mg 投与後の T_{max} の中央値は、マッチングさせた健康対照被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者でわずかに遅延し、T_{max} の中央値はそれぞれ 2.75 時間及び 4.00 時間であった。$t_{1/2}$ の算術平均値は両投与群で類似していた。
血漿中ダニコパンの PK パラメータの統計学的比較を Table 3 に要約する。
ダニコパン 200 mg 投与後の血漿中ダニコパンの AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の幾何平均比は、マッチングさせた健康対照被験者と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者で、それぞれ約 8%、8%及び 27%低かった。

<u>安全性の結果</u>
本試験で有害事象は報告されなかった。臨床検査値異常は CTCAE Grade の Grade 1 又は 2 の基準を満たし、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。中等度の肝機能障害を有する被験者にダニコパンを単回投与しても、バイタルサイン、身体検査及び心電図測定値に影響はないと考えられた。

結論：

- ダニコパン 200 mg を投与したとき、中等度の肝機能障害を有する被験者ではマッチングさせた健康対照被験者と比較してダニコパンの全身曝露量（AUC_t 及び AUC_∞）及び C_{max} がそれぞれ約 8%及び 27%減少した。
- 本試験では、中等度の肝機能障害を有する被験者へのダニコパン 200 mg の単回経口投与は安全で、忍容性も良好であると考えられた。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Table 2: 中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチングさせた健康対照被験者にダニコパン 200 mg を単回経口投与したときの血漿中ダニコパンの薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団）

薬物動態パラメータ	中等度の肝機能障害	中等度の肝機能障害の健康対照
AUC_t (ng*hr/mL)	3052 (22.8) [n = 8]	3304 (13.4) [n=8]
AUC_∞ (ng*hr/mL)	3061 (22.7) [n = 8]	3314 (13.2) [n=8]
AUC%extrap (%)	0.3146 ± 0.41671 [n = 8]	0.2879 ± 0.26910 [n=8]
C_{max} (ng/mL)	482.9 (33.2) [n = 8]	665.8 (30.4) [n=8]
T_{max} (hr)	4.000 (2.50, 6.02) [n = 8]	2.750 (2.00, 6.00) [n = 8]
$t_{1/2}$ (hr)	9.546 ± 4.2825 [n = 8]	9.404 ± 3.1957 [n=8]
Kel (1/hr)	0.08308 ± 0.030439 [n = 8]	0.08226 ± 0.030201 [n=8]
CL/F (L/hr)	66.75 ± 14.474 [n = 8]	60.82 ± 8.1536 [n=8]
Vz/F (L)	940.5 ± 514.08 [n = 8]	844.3 ± 365.75 [n=8]

中等度の肝機能障害：中等度の肝機能障害を有する被験者にダニコパン 200 mg を中脂肪食摂取後に単回経口投与
中等度の肝機能障害の健康対照：健康対照被験者にダニコパン 200 mg を中脂肪食摂取後に単回経口投与
AUC 及び C_{max} は幾何平均値及び幾何 CV%で示す。
T_{max} は中央値（最小値、最大値）で示す。
その他のパラメータは算術平均値±標準偏差で示す。

Table 3: 中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチングさせた健康被験者にダニコパン 200 mg を単回経口投与したときの血漿中ダニコパンの薬物動態パラメータの統計学的比較の要約（PK 解析対象集団）

パラメータ	中等度の肝機能障害（試験）		中等度の肝機能障害の健康対照（対照）		幾何平均比 (%)	90%信頼区間	P 値
	幾何平均値	n	幾何平均値	n			
AUC_t (ng*hr/mL)	3052	8	3304	8	92.35	78.47-108.69	0.4042
AUC_∞ (ng*hr/mL)	3061	8	3314	8	92.38	78.58-108.60	0.4025
C_{max} (ng/mL)	482.9	8	665.8	8	72.53	55.17-95.35	0.0577

中等度の肝機能障害の健康対照：健康対照被験者にダニコパン 200 mg を中脂肪食摂取後に単回経口投与
中等度の肝機能障害：中等度の肝機能障害を有する被験者にダニコパン 200 mg を中脂肪食摂取後に単回経口投与
幾何平均値は対数変換後のパラメータを用いた 2 標本 t 検定で得られた平均値を指数変換して算出した。
幾何平均比（GMR）＝2 標本 t 検定による中等度の肝機能障害／健康対照。等分散（F 検定の p 値が 0.05 を超える）と仮定して、p 値及び信頼区間を算出した。

9　第 1 相試験【ACH471-013】（海外）

1.1　試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-013】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　　第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-013】

治験の標題： 健康成人被験者を対象にダニコパンの QT 間隔に対する影響を評価する単回漸増投与、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照試験	
治験実施計画書番号：ACH471-013	
治験実施施設： 1 施設	
治験期間： 最初の被験者のスクリーニング日：2018 年 7 月 26 日 最後の患者の最後の来院日：2018 年 10 月 12 日	**開発段階：**第 1 相
目的： 主要目的 • 健康成人被験者を対象に、濃度-QT 関係（ダニコパン［別称：ACH-0144471］の血漿中濃度に関連した QT／補正 QT 間隔［QTc］の延長）を評価し、QT／心拍数（HR）QTc 間隔に対するダニコパン 400、800 及び 1200 mg の単回経口投与の影響の有無を評価する。 副次目的 • 健康成人を対象に、他の心電図パラメータに対するダニコパン 400、800 及び 1200 mg の単回経口投与の影響の有無を検討する。 • 陽性対照としてモキシフロキサシンを用いた本 QTc アッセイの感度を評価する。 • ダニコパン 400、800 及び 1200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	
方法： 本試験は、健康成人被験者を対象としてダニコパンが QT 間隔に及ぼす影響を評価するランダム化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、2 群（ダニコパン群及び対照群）、並行群間比較試験である。 ダニコパン群にランダム割付けされた被験者には、3 期にわたりダニコパンの 3 用量すべてを単回漸増投与した（投与順 ABC）。各投与期の Day 1 に、モキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボとともにダニコパンを単回経口投与した。 対照群にランダム割付けされた被験者は、さらに 2 つの投与順のいずれか（投与順 EFG 又は IJK）にランダム割付けされた。割り付けられたランダム化計画に従い、各投与期の Day 1 に、ダニコパンと外観上識別不能なプラセボをモキシフロキサシン又はモキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボとともに単回経口投与した。 新たに得られた臨床データに基づき、より高用量のダニコパンを検討する Period 4 を設定する可能性があったが、Period 4 は追加しないこととした。 Period 1 の Day -1 に 24 時間（仰臥位及び立位）、並びに各投与期の投与前及び投与後 24 時間に循環動態を測定し、記録した。各投与期の投与前及び投与後 24 時間にわたり、適宜、ダニコパン又はダニコパンのプラセボ、及びモキシフロキサシン又はモキシフロキサシンのプラセボの薬物動	

態（PK）用血漿検体を採取した。各投与期の Day 1 投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。被験者は、Day -2（Period 1）又は Day -1（Period 2 及び Period 3）の治験実施施設に指定された時点から Day 1 の投与 24 時間後まで治験実施施設に入院し、その後退院した。

患者数（計画時及び解析時）：

計 33 名（ダニコパン群 9 名、対照群 24 名）の被験者を本試験に登録し、30 名（ダニコパン群 9 名、対照群 21 名）が治験実施計画書に従い本試験を完了した。この 30 名に加えて、治験実施計画書に従って試験を完了しなかった 3 名から得られた PK データ及び循環動態データを、PK、循環動態及び濃度-QT 解析対象集団に含めた。安全性解析対象集団は 33 名とした。

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

以下の選択基準をすべて満たす被験者を本試験の対象とした。

1. スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下の成人男性及び女性。
2. 医学的に健康であり、治験責任医師又は委任された者が臨床的に重要な病歴、身体検査、スクリーニング時の臨床検査プロファイル、バイタルサイン、心電図がないと判断する者。
3. スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下で、体重が 50 kg 以上の者。
4. 女性の場合、妊娠の可能性がなく、避妊法を使用する必要がない者。
5. 不妊手術を受けていない男性の場合、妊娠する可能性のある非妊娠女性パートナーと性的な活動を行う場合は、Period 1 の Day -1 から治験薬の最終投与 90 日後まで禁欲に同意するか、極めて有効な避妊法を使用する者。男性の場合、Period 1 の Day -1 から治験薬の最終投与 90 日後まで精子を提供しないことに同意し、妊娠中のパートナーと性的な活動を行う場合は、同じ期間中コンドームを使用することに同意する者。
6. Period 1 のスクリーニング時及び入院時に、治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図所見（以下の各基準を含む）又はその既往歴がない者。
   - 正常洞調律（HR が 50 bpm 以上 100 bpm 以下）
   - Fridericia 式で算出した QTc（QTcF）間隔が 450 msec 未満
   - QRS 間隔が 110 msec 以下。110 msec を超えていた場合は用手法での再判読により結果を確認する。
   - PR 間隔が 120 msec 超 220 msec 未満
7. 複数の錠剤を嚥下できる者。
8. 同意説明文書を理解でき、署名する意思がある者。

［除外基準］

以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。

1. 臨床検査値の評価で、臨床的に重要な基準値からの逸脱が認められると治験責任医師又は委任された者が判断した者。
2. 本試験に関して完了あるいは参加する能力を制限する可能性がある、試験結果に影響する可能性がある、又は試験参加により被験者にリスクを及ぼす可能性がある、と治験責任医師又は委任された者が判断した、医学的、精神医学的状態又は疾患の既往歴を有する者。
3. 初回投与前 2 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴又は病歴がある者。

4. 治験薬又は関連化合物に対して臨床的に重要な過敏症又は特異体質反応の既往歴又は病歴を有する者。その他の薬剤又は食物に対するアレルギー歴は、治験責任医師又は委任された者が個別に評価し、登録を決定した。
5. β-ラクタム系、ペニシリン、アミノペニシリン系、フルオロキノロン系（特にシプロフロキサシンを含む）、セファロスポリン系、及びカルバペネム系などの一般的に使用される抗菌薬に対して臨床的に重要な過敏症反応の既往歴があり、経験的な抗生物質療法又は活動性感染症の治療を適切に行うことが困難であると治験責任医師が判断する者。
6. 初回投与前 14 日以内に発熱性疾患の既往歴又はその他の感染の所見がある者。
7. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある者の第一度近親者。
8. 経口投与した薬物の吸収や排泄に影響を及ぼす可能性がある処置を過去に受けた者（胃や腸の手術又は切除、肝内門脈大循環短絡術（TIPS）、外科的シャントの既往歴を含む）。虫垂切除、胆嚢切除及びヘルニア修復は、合併症を伴わなければ許容された。
9. 肝胆汁性胆汁うっ滞の既往歴又は所見がある者。
10. 初回入院前に治験責任医師又は委任された者がジルベール症候群と診断する、又は既往歴を有すると判断する者。
11. 重大な多発性及び／又は重度のアレルギーの既往歴（例：薬剤、ラテックスアレルギー、絆創膏、医療テープ）、若しくは処方薬又は非処方薬に対するアナフィラキシー反応又は重大な不耐容性の病歴がある者。
12. 以下の既往歴又は病歴がある者。
    - トルサード・ド・ポアントの危険因子（例：心不全、心筋症、QT 延長症候群又は突然死の家族歴）
    - 洞不全症候群、第二度又は第三度房室ブロック、心筋梗塞、肺水腫、症候性又は重大な不整脈、QTcF 間隔延長、又は伝導異常
13. 現喫煙者（治験薬投与前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者と定義した）又はスクリーニング時のコチニン検査が陽性の者。
14. ヒト免疫不全ウイルス（HIV［HIV-1 及び HIV-2 抗体］）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、及び／又は C 型肝炎ウイルス（HCV）の検査結果が陽性の者。
15. Day-2 又は Day 1 の初回投与前の体温が 38°C 以上の者。
16. 病歴、身体検査、又は診断検査により確認された急性肝疾患又は慢性肝疾患の所見がある者。
17. スクリーニング時又は初回入院時に、以下を含む臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査を含む）が基準範囲外である者。
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）を超える
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN を超える
    - アルカリホスファターゼ（ALP）が ULN を超える
    - スクリーニング時の総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超える
    - 好中球絶対数（ANC）が基準値下限（LLN）未満
    - 血小板数が LLN 未満、部分トロンボプラスチン時間（PTT）が ULN を超える、国際標準比（INR）が ULN の基準範囲を超える（>1.3）、又はプロトロンビン時間（PT）が ULN を超える凝固検査値異常
    - ヘモグロビンが LLN 未満

- 血清クレアチニンが ULN を超える
- Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスが 80 mL/分未満

18. スクリーニング時の坐位血圧が 90/40 mmHg 未満又は 140/90 mmHg を超える者。
19. 初回投与前 4 週間以内に大手術を受けた者。
20. 妊娠検査陽性の女性又は授乳中の女性。
21. 他の治験薬の試験に参加し、半減期の 5 倍の期間（判明している場合）又は初回投与前 30 日以内のいずれか長い方の期間内に治験薬の投与を受けた者。
22. スクリーニング前 6 ヵ月以内に、1 日平均で 8 杯を超えるコーヒー又はその他のカフェイン含有飲料、又は 7 缶を超えるコーラを摂取した者。
23. 初回投与前 3 ヵ月以内に全血を献血した者、又は初回投与前 30 日以内に血漿を献血した者。
24. 初回投与前 6 ヵ月以内に血液製剤を投与された者。
25. 初回投与前 30 日以内にワクチン接種を受けた者。
26. 悪性腫瘍の既往歴又は病歴がある者。ただし、既治療の基底細胞癌を除く。
27. スクリーニング時又は初回入院時に乱用薬物のスクリーニング検査で陽性の者。
28. スクリーニング時又は初回入院時にアルコール検査の結果が陽性であった者。
29. 初回投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に 21 drinks／週（1 drink はワイン 5 オンス［150 mL］、ビール 12 オンス［360 mL］、強い酒類 1.5 オンス［45 mL］）を超える日常的なアルコール摂取の既往歴がある者。
30. 初回投与前 14 日以内に何らかの処方薬／製品を使用した者。ただし治験責任医師（又は委任された者）が容認できると判断した場合を除く。P 糖蛋白（P-gp）の強力な阻害薬又は誘導薬として知られる薬剤（セイヨウオトギリソウを含む）の使用は、それぞれ初回投与前 14 日間又は 28 日間制限された。
31. 初回投与前 7 日以内に市販の一般用医薬品（ビタミン、ミネラル、栄養補助食品、植物療法／ハーブサプリメント／植物由来製剤を含む）を使用した者。ただし治験責任医師（又は委任された者）が容認できると判断した場合を除く。
32. スクリーニング時又は初回入院時に末梢静脈路確保が困難であった者。

治験薬、用法・用量：

試験製剤はダニコパン錠（ロット番号 [redacted]）であり、以下の薬剤も使用した。

- ダニコパンと外観上識別不能なプラセボ錠（ロット番号 [redacted]）
- アベロックス®（モキシフロキサシン塩酸塩）錠（ロット番号 [redacted]）
- モキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボのフィルムコーティング錠（ロット番号 [redacted]）

ダニコパン群（n=9）

投与	内容
投与 A（Period 1）	ダニコパン 400 mg を、 モキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボとともに単回経口投与
投与 B（Period 2）	ダニコパン 800 mg を、 モキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボとともに単回経口投与
投与 C（Period 3）	ダニコパン 1200 mg を、 モキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボとともに単回経口投与

対照群（n=24）

対照群に割り付けられた被験者は、さらに 2 つの投与順のいずれか（投与順 EFG［n=12］又は投与順 IJK［n=12］）に割り付けられた。

投与	内容
投与 E（Period 1）	ダニコパンと外観上識別不能なプラセボを、 モキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボとともに単回経口投与
投与 F（Period 2）	ダニコパンと外観上識別不能なプラセボを、 モキシフロキサシン 400 mg とともに単回経口投与
投与 G（Period 3）	ダニコパンと外観上識別不能なプラセボを、 モキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボとともに単回経口投与
投与 I（Period 1）	ダニコパンと外観上識別不能なプラセボを、 モキシフロキサシン 400 mg とともに単回経口投与
投与 J（Period 2）	ダニコパンと外観上識別不能なプラセボを、 モキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボとともに単回経口投与
投与 K（Period 3）	ダニコパンと外観上識別不能なプラセボを、 モキシフロキサシン 400 mg とともに単回経口投与

すべての治験薬は約 240 mL の水とともに投与した。

治療期間：

各被験者の予定参加期間は、約 28 日間のスクリーニング期間を含めて約 58 日間であった。被験者は、Period 1 では入院日（Day -2）から Day 2 まで、Period 2 及び Period 3 では入院日（Day -1）から Day 2 まで、治験実施施設に入院した。各投与期の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。治験実施施設は、治験薬の最終投与から 14 日（±2 日）後に、標準的な手順によりすべての被験者（試験を早期中止した被験者を含む）と連絡を取ることを試みた。

評価項目：

［薬物動態］

PK 評価項目は、ダニコパン及びモキシフロキサシンの血漿中濃度、並びに PK パラメータ（ダニコパンの AUC_{24h}、C_{max} 及び T_{max}、モキシフロキサシンの AUC_t、AUC_∞、AUC%extrap、C_{max}、T_{max}、kel 及び $t_{1/2}$）とした。すべての被験者から、投与前並びにダニコパン及びモキシフロキサシン投与の 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、7、8、10、12、24 時間後に、ダニコパン及びモキシフロキサシン測定用の血液検体を採取した。ダニコパンのプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボの検体は分析しなかった。

［循環動態］

心電図の主要評価項目は、血漿中ダニコパン濃度と Fridericia 式で算出した QTc（QTcF）間隔との関係、並びに各時点でのダニコパンとプラセボの QTcF のベースラインからの変化量（ddQTcF）であった。主要評価項目の算出には QTcF を用いた。この補正を各測定時点での 3 回の測定値に適用し、3 回の QTcF 測定値の平均値を解析の評価項目とした。

心電図の副次評価項目は以下のとおりであった。

1. その他の心電図パラメータ（HR、QT、PR、RR、QRS など）
2. アッセイの感度を評価するためのモキシフロキサシンの ddQTcF の評価
3. 心電図波形の形態学的変化（例：T 波の形態及び病的な U 波の存在）

各投与期間中、Day 1（投与の約 1 時間前）から Day 2（投与の約 24 時間後）まで約 25 時間にわたり、12 誘導ホルター心電図を連続的に測定した。時間を一致させたベースラインを確立するため、Period 1 の Day -1 に、Period 1 の Day 1 の予定投与時間に対する相対的な循環動態測定値を収集した。各治験薬投与に対する QT 延長を評価するため、Day 1 のホルター心電図データから以下の投与に関する規定時点の前後 5 分以内の 10 秒間の 12 誘導心電図記録を 3 回抽出した。

時間：各期の投与 0.75、0.5、0.25 時間前（Period 1 の Day -1 を除く）及び投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、7、8、10、12、24 時間後（Period 1 の Day -1 を含む）。

［安全性］

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、有害事象及び重篤な有害事象により評価した。

統計手法：

［薬物動態］

血漿中濃度及び PK パラメータの記述統計量を示した。推測統計は実施しなかった。

［循環動態］

QT 間隔の補正

QTcF を主要な HR 補正法として用いた。QTcF の妥当性を示すため、薬剤非使用時の呼吸数（RR）に対する QTcF の散布図を回帰直線とともに提示した。

ベースラインの調整

QTcF 間隔のベースライン値は、各期の Day 1 の投与前に記録された 3 回の測定値（3 回の測定値×3 期）の平均値と定義した。各被験者について、ベースラインで調整した QTcF（dQTcF）間隔は、投与後の各規定時点の値から各期の投与前に得られたベースライン値の平均値を減じて算出した。プラセボ補正 dQTcF（ddQTcF）も算出した。

濃度-QT 関係の解析

血漿中ダニコパン濃度と dQTcF との関係を、線形混合効果モデルを用いて検討した。このモデルではダニコパン群の全用量のデータを用いて、SAS® PROC MIXED により、時間を一致させたダニコパン濃度に対する dQTcF の回帰を行った。

適合度（GoF）プロットを作成し、正規性の仮定、予測値と実測値の反応変数、スチューデント化残差対時間、スチューデント化残差対濃度を確認するため、プロットには Quantile-Quantile（QQ）プロットを含めた。

GoF プロットが適切な線形モデルフィットを支持した場合、各用量レベルの平均 C_{max} での平均予測 ddQTcF の 90%信頼区間（CI）の平均及び上限を算出した。

時間を一致させた個々の ddQTcF 及び血漿中ダニコパン濃度を散布図に示した。このグラフには推定回帰直線及び 90%CI を示し、線形回帰のパラメータ推定値（切片及び傾き）及びその 95%CI を含めた。注目すべき用量で観察された C_{max} での ddQTcF の両側 90%CI の上限が 10 msec を上回った場合、QT への正の影響があると判断することとした。

アッセイの感度

dQTcF と血漿中モキシフロキサシン濃度の関係（濃度-QT 関係）は、上述のダニコパンで概説したものと同様の線形混合効果モデルを用いて、モキシフロキサシンを対照群に投与したときの被験者（順序）を変量効果として評価した。アッセイの感度は、モキシフロキサシンの C_{max} での ddQTcF の両側 90%CI の上限が 10 msec を超えた場合に確立することとした。

記述統計量

QTcF 間隔、QT 間隔、PR 間隔、RR 間隔、QRS 時間、及び HR に関して、ベースラインからの変化量及び両側 90%CI を含む記述統計量を投与群別及び規定時点別に算出した。

さらに、ddQTcF（時間を一致させた dQTcF のプラセボとの平均差）を投与群別（ダニコパン群は A、B、C、対照群はモキシフロキサシン併合及びプラセボ併合）及び規定時点別に要約した。

各時点での 3 回の測定の平均値を用いて要約し、QTcF 及び dQTcF の平均値（±標準偏差［SD］）を投与群別にプロットした。T 波の形態異常及び病的な U 波は、循環動態心電図データの一覧表にコメントとして提示した。投与後の心電図波形異常の頻度を投与群別及び時点別に要約した。

カテゴリカル解析

被験者数は、ダニコパンの用量別、モキシフロキサシン併合及びプラセボ併合別に示し、QT 及び QTcF、QTcF のベースライン値からの変化量、PR のベースライン値からの変化量、PR の実測値、QRS のベースライン値からの変化量、QRS の実測値、HR のベースライン値からの変化量、HR の実測値は、投与後の時点別に示した。

［安全性］

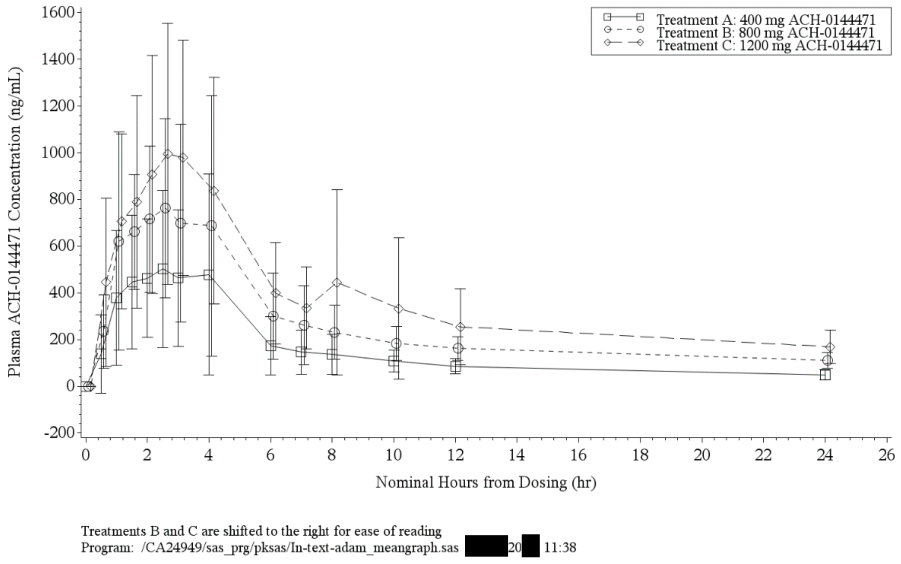
連続変数は記述統計量を示し、カテゴリー変数は度数及び割合を報告した。推測統計は実施しなかった。

結果の要約：

<u>薬物動態の結果</u>

400、800 及び 1200 mg のダニコパンをモキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボと併用投与したときの血漿中ダニコパン濃度の算術平均値（SD）の推移を以下の図に示す。

400、800 及び 1200 mg のダニコパンを投与したときの血漿中ダニコパン濃度の算術平均値（SD）の推移（線形尺度、薬物動態解析対象集団）



最高血漿中ダニコパン濃度は 1200 mg 投与後に測定され、次いで 800 mg、400 mg の順であった。いずれの用量でも、すべての被験者で投与 30 分後にダニコパン濃度が検出された。平均濃度はすべての用量で投与 2.5 時間後に最高値に達し、1200 mg の用量では、より小さい第 2 のピーク

が投与 8 時間後にみられた。投与 8 時間後のピークは、被験者 3 と被験者 10 によるものであった。ダニコパン濃度は二相性に減少し、すべての被験者で 24 時間後も検出された。
血漿中ダニコパンの PK パラメータの要約を Table 2 に示す。ダニコパンの 400 mg から 1200 mg への用量増加に伴い AUC_{24h} と C_{max} はいずれも増加したが、この増加は用量比例性を下回る傾向がみられた。T_{max} の中央値は、投与後 2.03～2.99 時間であった。

循環動態の結果

ダニコパンの平均 C_{max} での QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ddQTcF）を統計解析した結果を Table 3 に示す。400、800 及び 1200 mg のダニコパンを投与したとき、血漿中ダニコパンの C_{max}（幾何平均）時の予測される最大 ddQTcF は 1 msec 未満であった。また、すべての投与に対し、予測される最大 ddQTcF 値の 90%CI の上限は 10 msec 未満であった（上限の最大値は 1.236 msec）。さらに、90%CI の上限及び下限内に 0 msec が含まれていたため、すべての投与はプラセボ投与と統計学的に同様と考えられた。
モキシフロキサシンを用いたアッセイ感度分析を Table 4 に示す。本試験では、5 msec を超える QTcF の延長が検出可能であることを確認するため、陽性対照としてモキシフロキサシンを使用した。傾きの p 値は $p < 0.0001$ で統計的に有意であり、本アッセイは延長の検出に対して十分な感度を示した。3 つのモキシフロキサシン群（投与 F、I、K）のすべてで、予測される ddQTcF の最大値の 90%CI の下限が 10 msec を超えたことから、アッセイの感度が示された。

事後解析

事前に規定したモデル及び Garnett ら（Garnett; 2018）が推奨する統計手法の両方を用いて濃度-QTcF を解析したところ、ダニコパンの曝露量-反応解析の結果が確認され、ダニコパンは検討した 1200 mg までの用量範囲で QTcF を延長しないことが示された。
濃度-QTcF 解析の結果、400、800、1200 mg の用量（治療用量 200 mg の最大 6 倍）ではダニコパンの血漿中濃度と ddQTcF との間に明らかな関連性は認められなかった。また、ダニコパンの C_{max} の幾何平均の最大値での ddQTcF の 90% CI の上限は 10 msec 未満であり、1200 mg までの用量のダニコパンを経口投与した場合でも QTc は延長しなかった。なお、分析感度はモキシフロキサシン陽性対照群で確認した。以上から、治療用量でダニコパンを経口するとき、QTc 延長に関する臨床上の懸念はないことが示された。

安全性の結果

ダニコパン群では、死亡、重篤な有害事象、有害事象による試験中止は認められなかった。対照群の 2 名が試験中止となり（いずれもプラセボ及びモキシフロキサシンの投与を完了した）、その理由はいずれも有害事象（「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」及び重篤な「肺炎」が各 1 名）であった。投与群で報告された有害事象はいずれも軽度であり、ダニコパンと関連なしと判断された。臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、心電図で投与に関連した顕著な傾向は認められなかった。

結論：

薬物動態

- ダニコパンの AUC_{24h} 及び C_{max} は、400 mg から 1200 mg への用量増加に伴い増加した。
- ダニコパンの AUC_{24h} 及び C_{max} の増加は、400 mg から 1200 mg への用量増加に伴う用量比例

性を下回ると考えられた。

循環動態

- ダニコパンの 400、800 又は 1200 mg を投与したとき、QTc の延長は認められなかった。
- 心電図の間隔及び波形で懸念されるような事象は認められなかった。
- 400、800 及び 1200 mg の用量でのダニコパンの血漿中濃度とベースラインで調整したプラセボ補正 QTcF（ddQTcF）との間に明らかな関連性は認められず、ダニコパンの C_{max}（幾何平均）の最大値で予測される ddQTcF の 90%CI の上限が 10 msec を超えなかったことから、治療用量のダニコパン経口投与に QTc 延長に関する臨床的な懸念はないことが示唆された。
- モキシフロキサシンを陽性対照とした QTcF アッセイの感度に問題がないことが示された。

安全性

- 本試験の被験者である健康成人男性及び女性では、最大 1200 mg までのダニコパン錠の単回経口投与は安全であり、忍容性は概して良好であると考えられた。

報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（初版）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（補遺）

Table 2: 400、800 及び 1200 mg のダニコパンを単回経口投与したときの血漿中ダニコパンの薬物動態の要約（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	投与A	投与B	投与C
AUC_{24h}（ng*h r/mL）	3320 (54.2) [n = 9]	5856 (39.7) [n = 9]	8094 (47.7) [n = 9]
C_{max}（ng/mL）	535.2 (60.1) [n = 9]	869.8 (56.8) [n = 9]	1027 (46.6) [n = 9]
T_{max}（ hr）	2.994 (1.01, 4.11) [n = 9]	2.030 (1.02, 3.99) [n = 9]	2.508 (1.01, 8.00) [n = 9]

ダニコパン400 mg（投与 A ）、ダニコパン800 mg（投与B）又はダニコパン1200 mg（投与 C ）をモキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボ併用で単回経口投与。
AUC_{24h}及び C_{max}は幾何平均値（ 幾何　CV%）を示す。T_{max}は中央値（最小値、最大値）を示す。

Table 3: 投与群別の平均 C_{max} でのモデル予測 ddQTcF 及び 90%CI（濃度-QT 解析対象集団）

投与	C_{max}の幾何平均値(ng/mL)	予測される最大ddQTcF (msec)	90%信頼区間(msec)
A	535.2	0.299	-0.222 - 0.820
B	869.8	0.317	-0.435 - 1.070
C	1027	0.326	-0.585 - 1.236

ダニコパン400 mg（100 mg錠×4、投与A）、ダニコパン800 mg（100 mg錠×8、投与B）、又はダニコパン1200 mg（100 mg錠×12、投与C）をモキシフロキサシンと外観上識別不能なプラセボ（1錠）併用で単回経口投与。

Table 4: 曝露量－反応モデリングを用いたアッセイ感度分析（濃度-QT 解析対象集団）

	切片			傾き		
分析対象物質	推定値	SE	P値	推定値	SE	P値
モキシフロキサシン	97.4294	22.418	0.0002	0.0065	0.0011	<.0001

注：モデルには、時間（各期で投与後の11時点）、ベースライン、及びモキシフロキサシン濃度を固定効果（ベースラインとモキシフロキサシン濃度は連続変数）、順にネスト化した被験者を変量効果として含めた。ベースラインで調整したQTcF（dQTcF）を従属変数とした。

10 第 1 相試験【ACH471-014】（海外）

1.1 試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-014】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-014】

治験の標題： 健康成人被験者を対象にダニコパンとシクロスポリン、タクロリムス、制酸薬及びオメプラゾールとの薬物相互作用の可能性を評価する第 1 相 3 Part 試験	
治験実施計画書番号：ACH471-014	
治験実施施設： 1 施設	
治験期間： 最初の被験者のスクリーニング日：2018 年 7 月 27 日 最後の患者の最終来院日：2018 年 10 月 17 日	**開発段階：**第 1 相
目的： 主要目的 • Part 1（ダニコパン［別称：ACH-0144471］とシクロスポリンの薬物相互作用）：シクロスポリン単回投与時の薬物動態（PK）に対するダニコパン反復投与の影響を検討する。 • Part 2（ダニコパンとタクロリムスの薬物相互作用）：タクロリムス単回投与時の PK に対するダニコパン反復投与の影響を検討する。 • Part 3（ダニコパンと制酸薬及びオメプラゾールとの薬物相互作用）： 　○ ダニコパン反復投与時の PK に対する炭酸カルシウム単回投与の影響を検討する。 　○ ダニコパン反復投与時の PK に対する水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone 単回投与の影響を検討する。 　○ オメプラゾール反復投与時の PK に対するダニコパン反復投与の影響を検討する。 　○ ダニコパン反復投与時の PK に対するオメプラゾール反復投与の影響を検討する。 副次目的 • Part 1（ダニコパンとシクロスポリンの薬物相互作用）：シクロスポリン単回投与を併用したときのダニコパン反復投与の安全性及び忍容性を評価する。 • Part 2（ダニコパンとタクロリムスの薬物相互作用）：タクロリムス単回投与を併用したときのダニコパン反復投与の安全性及び忍容性を評価する。 • Part 3（ダニコパンと制酸薬及びオメプラゾールとの薬物相互作用）： 　○ 制酸薬（炭酸カルシウム又は水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone）の単回投与を併用したときのダニコパン反復投与の安全性及び忍容性を評価する。 　○ オメプラゾール反復投与を併用したときのダニコパン反復投与の安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的 • Part 1（ダニコパンとシクロスポリンの薬物相互作用）：ダニコパン反復投与時の PK に対す	

るシクロスポリン単回投与の影響を検討する。
- Part 2（ダニコパンとタクロリムスの薬物相互作用）：ダニコパン反復投与時の PK に対するタクロリムス単回投与の影響を検討する。

方法：

本試験は 3 Part から構成され、各 Part は健康成人を対象としたオープンラベル固定順 2 期試験であった。ダニコパンの開発計画に基づき、Part 1、Part 2 及び Part 3 は同時に実施した。

Part 1

Period 1 の Day 1 にシクロスポリンを単回投与し、投与後 72 時間にわたってシクロスポリン用の血液検体を採取した。

Period 2 の Day 1～Day 7 にダニコパンを 1 日 3 回（TID）投与し、Day 5 の朝にダニコパンとの併用でシクロスポリンを単回投与した。ダニコパン用の血液検体は Day 3、Day 4 及び Day 5 の投与前並びに Day 4 及び Day 5 の朝の投与後 8 時間にわたって採取し、シクロスポリン用の血液検体は Day 5 の投与後 72 時間にわたって採取した。

Period 1 のシクロスポリン投与から Period 2 のダニコパン初回投与までの間に 3 日間の休薬期間を設けた。

各期で、被験者は Day -1 の治験実施施設から指示された時点から、Period 1 の Day 1 の投与後 24 時間の PK 評価用検体採取及び試験手順が終了するまで、並びに Period 2 の Day 8 の試験手順が終了するまで入院した。また、被験者は評価スケジュールに規定された投与及び／又は試験手順のため再来院した。

Part 2

Period 1 の Day 1 にタクロリムスを単回投与し、投与後 144 時間にわたってタクロリムス用の血液検体を採取した。

Period 2 の Day 1～Day 10 にダニコパンを TID 投与し、Day 5 の朝にダニコパンとの併用でタクロリムスを単回投与した。ダニコパン用の血液検体は Day 3、Day 4 及び Day 5 の投与前並びに Day 4 及び Day 5 の朝の投与後 8 時間にわたって採取し、タクロリムス用の血液検体は Day 5 の投与後 144 時間にわたって採取した。

Period 1 のタクロリムスの投与から Period 2 のダニコパンの初回投与までの間に 7 日間の休薬期間を設けた。

各期で、被験者は Day -1 の CRU から指示された時点から、Period 1 の Day 1 の投与後 24 時間の PK 評価用検体採取及び試験手順が終了するまで、並びに Period 2 の Day 11 の試験手順が終了するまで入院した。また、被験者は評価スケジュールに規定された投与や試験手順のため再来院した。

Part 3

Period 1 の Day 1～Day 4 にダニコパンを TID 投与し、Day 5 の朝に炭酸カルシウム又は水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウムとダニコパンを 1:1 の比率で単回併用投与した。Day 4 及び Day 5 の朝の投与後 8 時間にわたってダニコパン用の血液検体を採取した。

Period 2 では Day 1～Day 8 にオメプラゾールを 1 日 1 回（QD）投与し、Day 5～Day 8 にダニコパンを TID 投与した。オメプラゾール用の血液検体は Day 4 及び Day 8 の朝の投与後 24 時間にわたって採取し、ダニコパン用の血液検体は Day 5 の投与前及び Day 8 の朝のダニコパンの投与後 8 時間にわたって採取した。
Period 1 のダニコパンの最終投与から Period 2 のオメプラゾールの初回投与までの間に 6 日間の休薬期間を設けた。
Period 1 では、被験者は Day -1 の CRU から指示された時点から、Day 5 の投与後 24 時間の PK 評価用検体採取及び試験手順が終了するまで入院した。
Period 2 では、被験者は Day -1 の CRU から指示された時点から、Day 8 の朝の投与後 24 時間の PK 評価用検体採取及び試験手順が終了するまで入院した。また、被験者は評価スケジュールに規定された投与及び／又は試験手順のため再来院した。

すべての Part
安全性は試験期間全体ですべての Part で評価した。
すべての時点で、治験責任医師又は委任された者の判断により、被験者は CRU にさらに長く滞在する必要があった可能性がある。
治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（治験を早期に中止した被験者を含む）は、追跡調査のため、治験薬の最終投与から 14（±2）日後に再来院し、最終来院後に有害事象が発現していないかどうかを確認した。

患者数（計画時及び解析時）：
本試験には計 72 名の被験者を登録した。パート 1 に登録された全 14 名、パート 2 に登録された全 28 名、パート 3 に登録された全 30 名を PK 及び安全性の解析対象とした。本試験は健康成人被験者を対象として実施した。

診断及び組入れ基準：
［選択基準］
以下の選択基準をすべて満たす被験者を本試験の対象とした。
1. スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下の成人男性及び女性。
2. 医学的に健康であり、治験責任医師又は委任された者により臨床的に重要な既往歴、身体検査、スクリーニング時の臨床検査プロファイル、バイタルサイン、心電図がないと判断された者。
3. スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下で、体重が 50.0 kg 以上の者。
4. 女性被験者では、妊娠する可能性がなく、避妊法を使用する必要がない者。
5. 不妊手術を受けていない男性被験者は、妊娠する可能性のある非妊娠パートナーと性的な活動を行う場合は、Period 1 の Day -1 から治験薬の最終投与 90 日後まで禁欲に同意するか、極めて有効な避妊法を使用することに同意しなければならなかった。男性被験者は、Period 1 の Day -1 から治験薬の最終投与 90 日後まで精子を提供しないことに同意し、妊娠中のパートナーと性的な活動を行う場合は、同じ期間中コンドームを使用することに同意しなければならなかった。
6. スクリーニング時及び Period 1 の Day -1 に、治験責任医師により臨床的に重要と判断された

心電図所見（以下の各基準を含む）又はその既往歴がなかった者。

- 正常洞調律（心拍数が 50 bpm 以上 100 bpm 以下）
- Fridericia の補正式を用いて補正した QT 間隔（QTcF）が 450 msec 未満
- QRS 間隔が 110 msec 以下。110 msec を超えていた場合は用手法での再判読により結果を確認した。
- PR 間隔が 120 msec 超 220 msec 未満。

7. 複数の錠剤及び／又はカプセルを嚥下できる者。
8. 同意説明文書を理解でき、署名する意思がある者。

［除外基準］

以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。

1. 臨床検査値に正常範囲からの臨床的に意味のある逸脱が認められると治験責任医師又は委任された者が判断する者。
2. 本試験に関して完了あるいは参加する能力を制限する可能性がある、試験結果に影響する可能性がある、又は試験参加により被験者にリスクを及ぼす可能性がある、と治験責任医師又は委任された者が判断した、医学的、精神医学的状態又は疾患の既往歴を有する者。
3. 初回投与前 2 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴又は病歴がある者。
4. 治験薬又は関連化合物に対して臨床的に重要な過敏症又は特異体質反応の既往歴又は病歴を有する者。その他の薬剤又は食物に対するアレルギー歴は、治験責任医師又は委任された者が個別に評価し、登録を決定した。
5. β-ラクタム系、ペニシリン、アミノペニシリン系、フルオロキノロン系（特にシプロフロキサシンを含む）、セファロスポリン系、及びカルバペネム系などの一般的に使用される抗菌薬に対して臨床的に重要な過敏症反応の既往歴があり、経験的な抗生物質療法又は活動性感染症の治療を適切に行うことが困難であると治験責任医師が判断する者。
6. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある者の第一度近親者。
7. 初回投与前 14 日以内に発熱性疾患の既往歴又はその他の感染の所見がある者。
8. 経口投与した薬物の吸収や排泄に影響を及ぼす可能性がある処置を過去に受けた者（胃や腸の手術又は切除、肝内門脈大循環短絡術［TIPS］、外科的シャントの既往歴を含む）。虫垂切除、胆嚢切除術及びヘルニア修復は、合併症を伴わなければ許容された。
9. 肝胆汁性胆汁うっ滞の既往歴又は所見がある者。
10. Period 1 の Day -1 より前に治験責任医師又は委任された者がジルベール症候群と診断した、又はジルベール症候群の既往歴があると判断する者。
11. 重大な多発性アレルギー及び／又は重度のアレルギーの既往歴（例：薬物、ラテックスアレルギー、絆創膏、医療用テープ）、若しくは処方薬又は非処方薬に対するアナフィラキシー反応又は重大な不耐容性の既往歴がある者。
12. 現喫煙者（初回投与前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者と定義した）、又はスクリーニング時のコチニン検査が陽性の者。
13. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）（HIV-1 及び HIV-2 抗体）、B 型肝炎ウイルス及び／又は C 型肝炎ウイルス（HCV）の検査結果が陽性の者。
14. スクリーニング時、Day-1、又は Day 1 の初回投与前の体温が 38°C 以上の者。
15. 病歴、身体検査、又は診断検査により確認された急性肝疾患又は慢性肝疾患の所見がある者。

16. スクリーニング時又は Period 1 の Day -1 に、以下を含む臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査を含む）が基準範囲外である者。
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）を超える
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN を超える
    - アルカリホスファターゼ（ALP）が ULN を超える
    - 総ビリルビンが ULN を超える
    - 好中球絶対数（ANC）が基準値下限（LLN）未満
    - 血小板数が LLN 未満、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が ULN を超える、国際標準比（INR）が ULN の基準範囲を超える（>1.3）、又はプロトロンビン時間（PT）が ULN を超える等の凝固検査値異常
    - ヘモグロビンが LLN 未満
    - 血清クレアチニンが ULN を超える
    - Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスが 80 mL/分未満
17. スクリーニング時の坐位血圧が 90/40 mmHg 未満又は 140/90 mmHg を超える者。
18. 初回投与前 4 週間以内に大手術を受けた者。
19. 妊娠検査陽性の女性又は授乳中の女性。
20. 妊娠する可能性のある女性。
21. 他の治験薬の試験に参加し、半減期の 5 倍の期間（判明している場合）又は初回投与前 30 日間のいずれか長い方の期間内に治験薬を投与された者。
22. スクリーニング前 6 ヵ月以内に 1 日平均で 3 杯を超えるコーヒー又はその他のカフェイン含有飲料、又は 3 缶を超えるコーラを摂取した者。
23. 初回投与前 3 ヵ月以内に全血を献血した者、又は初回投与前 30 日以内に血漿を献血した者。
24. 初回投与前 6 ヵ月以内に血液製剤の投与を受けた者。
25. 初回投与前 30 日以内にワクチン接種を受けた者。
26. 悪性腫瘍の既往歴又は病歴がある者。ただし、治療が成功又は完了した基底細胞癌を除く。
27. スクリーニング時又は Period 1 の Day -1 に乱用薬物のスクリーニング検査が陽性の者。
28. スクリーニング時又は Period 1 の Day -1 にアルコール検査の結果が陽性の者。
29. 初回投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に 2 drinks／日（1 drink はワイン 5 オンス［150 mL］、ビール 12 オンス［360 mL］、強い酒類 1.5 オンス［45 mL］）を超える日常的なアルコール摂取の既往歴がある者。
30. いずれかの併用禁止薬の使用を控えられない、又は使用することが予想される者。
31. スクリーニング時又は Period 1 の Day -1 に末梢静脈路確保が困難であった者。

Part 3 のみ：

32. CYP2C19 の代謝能が低い遺伝子型の者。

治験薬、用法・用量：

各 Part の Period 1 及び Period 2 の治験薬は、以下のとおり固定順で投与した。いずれの治験薬も食後に約 240 mL の室温の水とともに経口投与した。

Part 1

投与 A（Period 1）：Day 1 にシクロスポリン 300 mg（ネオーラル® 100 mg ソフトゼラチンカプセル　ロット番号 [redacted] × 3）を経口投与。
投与 B1（Period 2）：Day 1～Day 4 にダニコパン 200 mg（100 mg 錠　ロット番号 [redacted] × 2）を TID で経口投与。
投与 B2（Period 2）：Day 5～Day 7 にダニコパン 200 mg（100 mg 錠　ロット番号 [redacted] × 2）を TID で経口投与し、Day 5 にシクロスポリン 300 mg（ネオーラル® 100 mg ソフトゼラチンカプセル　ロット番号 [redacted] × 3）を併用投与。

Part 2
投与 C（Period 1）: Day 1 にタクロリムス 2 mg（プログラフ® 1 mg カプセル　ロット番号 [redacted] × 2）を経口投与。
投与 D1（Period 2）：Day 1～Day 4 にダニコパン 200 mg（100 mg 錠　ロット番号 [redacted] × 2）を TID で経口投与。
投与 D2（Period 2）：Day 5～Day 10 にダニコパン 200 mg（100 mg 錠　ロット番号 [redacted] × 2）を TID で経口投与し、Day 5 にタクロリムス 2 mg（プログラフ® 1 mg カプセル　ロット番号 [redacted] × 2）を併用投与。

Part 3
投与 E1（Period 1）：Day 1～Day 4 にダニコパン 200 mg（100 mg 錠　ロット番号 [redacted] × 2）を TID で経口投与。
投与 E2（Period 1）：Day 5 にダニコパン 200 mg（100 mg 錠　ロット番号 [redacted] × 2）と炭酸カルシウム 1 g（チュアブル錠 500 mg　ロット番号 [redacted] × 2）を併用経口投与。
投与 F1（Period 1）：Day 1～Day 4 にダニコパン 200 mg（100 mg 錠　ロット番号 [redacted] × 2）を TID で経口投与。
投与 F2（Period 1）：Day 5 にダニコパン 200 mg（100 mg 錠　ロット番号 [redacted] × 2）と水酸化アルミニウム 200 mg／水酸化マグネシウム 200 mg／simethicone 25 mg（Gelusil®チュアブル錠 ロット番号 [redacted] × 1）を併用経口投与。
投与期 G1（Period 2）：Day 1～Day 4 にオメプラゾール 40 mg（オメプラゾール 40 mg 徐放カプセル　ロット番号 [redacted] × 1）を QD で経口投与。
投与 G2（Period 2）：Day 5～Day 8 にオメプラゾール 40 mg（オメプラゾール 40 mg 徐放カプセル　ロット番号 [redacted] × 1）QD とダニコパン 200 mg（100 mg 錠　ロット番号 [redacted] × 2）TID を併用経口投与。

治療期間：

Part 1
各被験者の総参加予定期間は、約 28 日間のスクリーニング期間を含めて約 56 日間であった。Period 1 の入院（Day -1）から Day 2 まで、並びに Period 2 の入院（Day -1）から Day 8 まで、被験者は治験実施施設に入院した。Period 1 のシクロスポリン投与から Period 2 のダニコパン初回投与までの間に 3 日間以上の休薬期間を設けた。

Part 2

各被験者の総参加予定期間は、約 28 日間のスクリーニング期間を含めて約 59 日間であった。Period 1 の入院（Day -1）から Day 2 まで、並びに Period 2 の入院（Day -1）から Day 11 まで、被験者は治験実施施設に入院した。Period 1 のタクロリムス投与と Period 2 のダニコパン初回投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。

Part 3
各被験者の総参加予定期間は、約 28 日間のスクリーニング期間を含めて約 57 日間であった。Period 1 の入院（Day -1）から Day 6 まで、並びに Period 2 の入院（Day -1）から Day 9 まで、被験者は治験実施施設に入院した。Period 1 のダニコパンの最終投与から Period 2 のオメプラゾールの初回投与まで 2 日間以上の休薬期間を設けた。

すべての Part
治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（治験を早期中止した被験者を含む）は、治験薬の最終投与から 14 (±2) 日後に追跡調査のため来院し、最終来院後の有害事象の有無を確認した。

評価項目：

［薬物動態］
全血中シクロスポリン（Part 1）、全血中タクロリムス（Part 2）、血漿中オメプラゾール及びその代謝物 5-OH オメプラゾール（Part 3）に関して、C_{max}、T_{max}、AUC_{24h}（オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾールのみ）、C_{trough}（オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾールのみ）、AUC_t、AUC_∞、CL/F、Kel、$t_{1/2}$ を算出した。
血漿中ダニコパンの PK パラメータとして、AUC_{8h}、C_{max}、T_{max} 及び C_{trough} を算出した。

Part 1
シクロスポリン：Day 1（Period 1）及び Day 5（Period 2）のシクロスポリン投与 72 時間後まで、シクロスポリンの PK 評価用血液検体を採取した。
ダニコパン：Period 2 の Day 1 及び Day 3 の投与前、並びに Day 4 及び Day 5 の投与前及びダニコパン投与 8 時間後まで、ダニコパンの PK 評価用血液検体を採取した。

Part 2
タクロリムス：Day 1（Period 1）及び Day 5（Period 2）のタクロリムス投与 144 時間後まで、タクロリムスの PK 評価用血液検体を採取した。
ダニコパン：Period 2 の Day 1 及び Day 3 の投与前、並びに Day 4 及び Day 5 の投与前及びダニコパン投与 8 時間後まで、ダニコパンの PK 評価用血液検体を採取した。

Part 3
ダニコパン：Period 1 の Day 1 及び Day 3 の投与前、並びに Day 4 及び Day 5 の投与前及びダニコパン投与 8 時間後まで、ダニコパンの PK 評価用血液検体を採取した。Period 2 では、Day 5 の投与前、並びに Day 8 の投与前及びダニコパン投与 8 時間後まで、ダニコパンの PK 評価用血液検体を採取した。
オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾール：Period 2 の Day 1 の投与前、並びに Day 4 及び Day 8

の投与前及びオメプラゾール投与 24 時間後まで、オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾールの PK 評価用血液検体を採取した。

［安全性］
安全性は、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、有害事象により評価した。

統計手法：

［薬物動態］
分散分析
シクロスポリン（Part 1）とタクロリムス（Part 2）の自然対数変換した C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞、オメプラゾールと 5 - OH オメプラゾール（Part 3）の C_{max} 及び AUC_{24h}、並びにダニコパン（全 Part）の C_{max} 及び AUC_{8h} に関して、分散分析（ANOVA）法を用いて薬物相互作用を評価した。ANOVA モデルでは、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした。Part 3 のダニコパンの比較では、ANOVA モデルに投与群及び投与順序を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果として含めた。各 ANOVA には、最小二乗平均値（LSM）、投与群間の LSM の差、及びこの差に関連する標準誤差の算出を含めた。

シクロスポリン（Part 1）、タクロリムス（Part 2）、オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾール（Part 3）に対するダニコパンの影響：
LSM の比（GMR）は、単剤投与時に対するダニコパン反復投与併用時の自然対数変換したシクロスポリンとタクロリムスの C_{max}、AUC_t、AUC_∞及びオメプラゾールと 5 - OH オメプラゾールの C_{max}、AUC_{24h} に関する解析から得られた投与群間の LSM の差を指数変換して算出した。

比の 90%信頼区間（CI）は、単剤投与時に対するダニコパン反復投与併用時の自然対数変換したシクロスポリン、タクロリムス、オメプラゾール、5-OH オメプラゾールの C_{max}、AUC_t、AUC_∞に関する解析から得られた投与群間の LSM の差の CI を指数変換して算出した。

注目すべき比較を以下に示す。
1. Part 1：投与 B2（ダニコパン+シクロスポリン）／投与 A（シクロスポリン単剤）
2. Part 2：投与 D2（ダニコパン+タクロリムス）／投与 C（タクロリムス単剤）
3. Part 3：投与 G2（Day 8）（ダニコパン+オメプラゾール）／投与 G1（Day 4）（オメプラゾール単剤）

ダニコパンに対するシクロスポリン（Part 1）、タクロリムス（Part 2）、制酸薬及びオメプラゾール（Part 3）の影響：
シクロスポリン、タクロリムス、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone 及びオメプラゾールと併用投与したときのダニコパンの C_{max} 及び AUC_{8h} に関しても、単独投与時と比較して LSM の比及び対応する 90% CI を同様に算出した。

注目すべき比較を以下に示す。
4. Part 1：投与 B2（Day 5）／投与 B1（Day 4）（ダニコパン単剤）

5. Part 2：投与 D2（Day 5）／投与 D1（Day 4）（ダニコパン単剤）
6. Part 3：投与 E2（Day 5）（ダニコパン+炭酸カルシウム）／投与 E1 及び F1 併合（Day 4）（ダニコパン単剤）
7. Part 3：投与 F2（Day 5）（ダニコパン+水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone）／投与 E1 及び F1 併合（Day 4）
8. Part 3：投与 G2（Day 8）／投与 E1 及び F1 併合（Day 4）

投与間の T_{max} の比較
T_{max} の差の中央値と範囲を算出した。シクロスポリン（Part 1）、タクロリムス（Part 2）、オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾール（Part 3）の T_{max} の差の中央値の注目すべき比較を以下に示す。
Part 1：投与 B2／投与 A
Part 2：投与 D2／投与 C
Part 3：投与 G2（Day 8）／投与 G1（Day 4）

ダニコパンの T_{max} の差の中央値の注目すべき比較を以下に示す。
Part 1：投与 B2（Day 5）／投与 B1（Day 4）
Part 2：投与 D2（Day 5）／投与 D1（Day 4）
Part 3：投与 E2（Day 5）／投与 H（Day 4）（ダニコパン単剤）
Part 3：投与 F2（Day 5）／投与 H（Day 4）
Part 3：投与 G2（Day 8）／投与 H（Day 4）

［安全性］
推測統計は実施しなかった。

結果の要約：

<u>薬物動態の結果</u>

Part 1
全血中シクロスポリンの PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の統計学的比較及びシクロスポリンの T_{max} のノンパラメトリック検定による比較を Table 2 及び Table 3 に要約する。
GMR に基づくと、ダニコパン TID を併用してシクロスポリンを単回経口投与したときの全血中シクロスポリンの総曝露量（AUC_∞及び AUC_t）は、シクロスポリンを単剤で単回経口投与したときの曝露量より約 18%～20%高かった。シクロスポリンの C_{max} は、ダニコパンの存在による影響を受けないと考えられた（3%未満の差）。シクロスポリンをダニコパンと併用投与した場合、T_{max} は約 13 分遅延した（$p < 0.05$）。
シクロスポリン単剤投与時に対するダニコパン TID +シクロスポリン併用投与時の全血中シクロスポリンの AUC_t 及び C_{max} の GMR の 90% CI は生物学的同等性の判定基準である 80.00%～125.00%の範囲内であったが、シクロスポリンの AUC_∞の GMR の 90% CI は範囲外であった。
血漿中ダニコパンの AUC_{8h} 及び C_{max} の統計学的比較及び血漿中ダニコパンの T_{max} のノンパラメトリック検定による比較を Table 4 及び Table 5 に要約する。
GMR に基づくと、ダニコパン TID + シクロスポリン併用投与時の血漿中ダニコパンの曝露量

（AUC_{8h}及びC_{max}）は、ダニコパンを単剤で反復経口投与したときの曝露量より、それぞれ約21%及び14%高かった。両投与群間でT_{max}に統計学的な有意差は認められなかった（$p \geq 0.05$）。
ダニコパンTID単剤投与時に対するダニコパンTID +シクロスポリン併用投与時のダニコパンのAUC_{8h}及びC_{max}のGMRの90% CIは、生物学的同等性の判定基準である80.00%～125.00%の範囲外であった。

Part 2
全血中タクロリムスのPKパラメータ（AUC_t、AUC_∞及びC_{max}）の統計学的比較及びタクロリムスのT_{max}のノンパラメトリック検定による比較をTable 6及びTable 7に要約する。
GMRに基づくと、ダニコパンTIDを併用してタクロリムスを単回経口投与したときの全血中タクロリムスの総曝露量（AUC_t及びAUC_∞）は、タクロリムスを単剤で単回経口投与したときの曝露量より、それぞれ約55%及び49%高かった。全血中タクロリムスのC_{max}に対するダニコパンの影響はごくわずかであった（13%高かった）。両投与群間でT_{max}に統計学的な有意差は認められなかった（$p \geq 0.05$）。
タクロリムス単剤投与時に対するダニコパンTID +タクロリムス併用投与時の全血中タクロリムスのC_{max}のGMRの90% CIは、生物学的同等性の判定基準である80.00%～125.00%の範囲内であったが、タクロリムスのAUC_t及びAUC_∞のGMRの90% CIは範囲外であった。
血漿中ダニコパンのPKパラメータ（AUC_{8h}及びC_{max}）の統計学的比較及び血漿中ダニコパンのT_{max}のノンパラメトリック検定による比較をTable 8及びTable 9に要約する。
GMRに基づくと、ダニコパンTID+タクロリムス併用投与時の血漿中ダニコパンの曝露量（AUC_{8h}及びC_{max}）は、ダニコパンを単剤で反復経口投与したときの曝露量より約19%～20%高かった。両投与群間でT_{max}に統計学的な有意差は認められなかった（$p \geq 0.05$）。
ダニコパンTID単剤投与時に対するダニコパンTID +タクロリムス併用投与時のダニコパンのAUC_{8h}及びC_{max}のGMRの90% CIは、生物学的同等性の判定基準である80.00%～125.00%の範囲外であった。

Part 3
血漿中ダニコパンのPKパラメータ（AUC_{8h}及びC_{max}）の統計学的比較及び血漿中ダニコパンのT_{max}のノンパラメトリック検定による比較をTable 10～Table 15に要約する。
GMRに基づくと、制酸薬（炭酸カルシウム及び水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone）を併用してダニコパンを反復経口投与したときの血漿中ダニコパンの曝露量（AUC_{8h}及びC_{max}）は、ダニコパンを単剤で反復経口投与したときの曝露量より約22%～31%高かった。T_{max}は、炭酸カルシウムとの併用投与では統計学的な有意差が認められなかったが（$p \geq 0.05$）、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethiconeとの併用投与では約33分短縮した（$p < 0.05$）。
ダニコパンTID単剤投与時に対するダニコパンTID +炭酸カルシウム並びにダニコパンTID +水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone併用投与時のダニコパンのAUC_{8h}及びC_{max}のGMRの90% CIは、生物学的同等性の判定基準である80.00%～125.00%の範囲外であった。注目すべきこととして、ダニコパンの被験者内変動係数（CV）%は、Part 2及びPart 3の他の被験者群と比較して本群で高かった（>25%）。
GMRに基づくと、オメプラゾールの存在下でダニコパンを反復経口投与したときの血漿中ダニ

コパンの C_{max} は、ダニコパンを単剤で反復経口投与したときの曝露量より約 22%高かった。T_{max} はオメプラゾールとの併用投与時に約 46 分短縮した（$p < 0.05$）。ダニコパンの総曝露量（AUC_{8h}）はオメプラゾールの存在による顕著な影響を受けなかった。
ダニコパン TID 単剤投与時に対するダニコパン TID +オメプラゾール併用投与時のダニコパンの AUC_{8h} の GMR の 90% CI は、生物学的同等性の判定基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。ダニコパンの C_{max} の GMR の 90% CI は範囲外であった。
血漿中オメプラゾールの PK パラメータ（AUC_{24h} 及び C_{max}）の統計学的比較及び血漿中オメプラゾールの T_{max} のノンパラメトリック検定による比較を Table 16 及び Table 17 に要約する。
GMR に基づくと、ダニコパン TID+オメプラゾール QD 併用投与時の血漿中オメプラゾールの曝露量（AUC_{24h} 及び C_{max}）は、オメプラゾール QD 単剤投与時の曝露量より、それぞれ約 17%及び 24%高かった。両投与群間で T_{max} に統計学的な有意差は認められなかった（$p \geq 0.05$）。
血漿中 5-OH オメプラゾールの PK パラメータ（AUC_{24h} 及び $C_{max)}$）の統計学的比較及び血漿中 5-OH オメプラゾールの T_{max} のノンパラメトリック検定による比較を Table 18 及び Table 19 に要約する。
GMR に基づくと、ダニコパン TID+オメプラゾール QD 併用投与時とオメプラゾール QD 単剤投与時で、血漿中 5-OH オメプラゾールの曝露量（AUC_{24h} 及び C_{max}）には約 6%～11%の差があった。両投与群間で T_{max} に統計学的な有意差は認められなかった（$p \geq 0.05$）。

<u>安全性の結果</u>
本試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。「AST 増加」、「ALT 増加」、「排尿困難」、及び生命を脅かす（Grade 4）有害事象である「血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加」を含む複数の臨床検査関連の有害事象により、1 名が本試験の Part 3 を中止した。また、Part 2 で別の被験者 1 名、Part 3 で別の被験者 4 名が、「ALT 増加」、「AST 増加」、「血中 CPK 増加」等の異常を伴う臨床検査関連の有害事象を発現した。全体として、本試験では Part 1 で有害事象を発現した被験者の割合が高く（64%）、最も多く認められた有害事象は「熱感」であった。Part 2 及び Part 3 全体で有害事象を発現した被験者の割合は同程度であり（それぞれ 36%及び 40%）、最も多く認められた有害事象は、いずれの Part も頭痛であった。本試験の Part 1 及び Part 2 で認められた有害事象の多くは軽度であった。Part 3 では 50 件中 30 件の有害事象が Grade 1、16 件が Grade 2、臨床検査関連の有害事象 2 件が Grade 3、「血中 CPK 増加」の 2 件が Grade 4 であった。その他のバイタルサイン、心電図又は身体検査の安全性評価では、特記すべき所見は認められなかった。

結論：
- シクロスポリンとダニコパンの併用投与はシクロスポリンの C_{max} に影響を及ぼさなかったが、シクロスポリンの AUC_{∞}はシクロスポリン単剤投与時より約 20%増加した。同様に、タクロリムスとダニコパンの併用投与はタクロリムスの C_{max} に影響を及ぼさなかったが、タクロリムスの AUC_{∞}はタクロリムス単剤投与時より約 49%増加した。シクロスポリンはダニコパンの C_{max} 及び AUC_{8h} をそれぞれ約 14%及び 21%増加させ、タクロリムスはそれぞれ約 19%及び 20%増加させた。
- シクロスポリン及びタクロリムスの PK の結果から、ダニコパンは CYP3A4 活性を阻害することで両薬剤の濃度を上昇させる可能性があることが示唆される。シクロスポリンの C_{max} 及

び AUC の差は、臨床的に重要でない可能性が高い。タクロリムスではより大きな差が認められたが、ダニコパンを併用投与する場合には、医療機関でタクロリムスの濃度を定期的にモニタリングすることにより管理できると考えられる。

- ダニコパンの存在下で制酸薬（炭酸カルシウム又は水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone）を単回経口投与すると、いずれの制酸薬もダニコパンの C_{max} 及び AUC を約 22%～31%増加させたが、これらの増加は臨床的に重要ではないと考えられる。水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone は、T_{max} を約 33 分短縮した。
- ダニコパンの存在下でオメプラゾールを反復投与したとき、オメプラゾールはダニコパンの C_{max} を約 22%増加させ、T_{max} を約 46 分短縮させたが、AUC には顕著な影響を及ぼさなかった。ダニコパンはオメプラゾールの曝露量を約 17%～24%増加させたが、代謝物 5-OH オメプラゾールの曝露量の増加は 11%未満であった。
- オメプラゾールと 5-OH オメプラゾール（CYP2C19 により生成される）に関する結果からダニコパンによる CYP2C19 の阻害の程度は臨床的に重要でないことを示唆している。強力なプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールがダニコパンの曝露量に顕著に影響しないことは、胃の pH の変化がダニコパンの薬物動態に影響を及ぼさないことを示している。
- 本試験で、健康被験者にダニコパンを単剤で、若しくはシクロスポリン、タクロリムス、制酸薬又はオメプラゾールを併用して反復経口投与したときの忍容性はおおむね良好であると考えられた。

報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

Table 2: **ダニコパン TID +シクロスポリン併用投与時とシクロスポリン単剤投与時の全血中シクロスポリンの薬物動態パラメータの比較（Part 1）（薬物動態解析対象集団）**

	投与 B（試験）		投与 A（対照）				
項目	幾何最小二乗平均値	n	幾何最小二乗平均値	n	幾何平均比（%）	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_t（ng*hr/mL）	8276	14	7034	14	117.66	112.54 - 123.01	6.65
AUC_∞（ng*hr/mL）	8717	14	7293	14	119.54	114.21 - 125.11	6.82
C_{max}（ng/mL）	1168	14	1137	14	102.72	95.36 - 110.64	11.14

投与 B：Day 1～7 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与、Day 5 にシクロスポリン 300 mg を併用投与（試験）
投与 A：Day 1 にシクロスポリン 300 mg を経口投与（対照）
幾何最小二乗平均値（LSM）は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた LSM を指数変換して算出。
幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照）
被験者内変動係数（CV）% = 100 × 平方根（exp［MSE］-1）（MSE = ANOVA からの残差分散）

Table 3: **ダニコパン TID +シクロスポリン併用投与時とシクロスポリン単剤投与時の全血中シクロスポリンの T_{max} のノンパラメトリック検定での比較（Part 1）（薬物動態解析対象集団）**

	差 B-A		
項目	中央値	最小値、最大値	p 値
T_{max}	0.224	-0.50、1.01	0.0295

投与 B：Day 1～7 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与、Day 5 にシクロスポリン 300 mg を併用投与（試験）
投与 A：Day 1 にシクロスポリン 300 mg を経口投与（対照）

Table 4: ダニコパン TID +シクロスポリン併用投与時とダニコパン TID 単剤投与時の血漿中ダニコパンの薬物動態パラメータの比較（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

	投与 B2（試験）		投与 B1（対照）				
項目	幾何最小二乗平均値	n	幾何最小二乗平均値	n	幾何平均比（%）	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_{8h}（ng*hr/mL）	2639	14	2178	14	121.20	110.68 - 132.72	13.63
C_{max}（ng/mL）	610.8	14	533.8	14	114.42	97.72 - 133.97	24.84

投与 B2：Day 5～7 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与、Day 5 にシクロスポリン 300 mg を併用投与（試験）
投与 B1：Day 1～4 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与（対照）
幾何最小二乗平均値（LSM）は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた LSM を指数変換して算出。
幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照）
被験者内変動係数（CV）% = 100 × 平方根（exp［MSE］-1）（MSE = ANOVA からの残差分散）

Table 5: ダニコパン TID +シクロスポリン併用投与時とダニコパン TID 単剤投与時の血漿中ダニコパンの T_{max} のノンパラメトリック検定での比較（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

	差 B2-B1		
項目	中央値	最小値、最大値	p 値
T_{max}	0.003	-1.50、2.01	0.3998

投与 B2：Day 5～7 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与、Day 5 にシクロスポリン 300 mg を併用投与（試験）
投与 B1：Day 1～4 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与（対照）

Table 6: ダニコパン TID +タクロリムス併用投与時とタクロリムス単剤投与時の全血中タクロリムスの薬物動態パラメータの比較（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

	投与 D（試験）		投与 C（対照）				
項目	幾何最小二乗平均値	n	幾何最小二乗平均値	n	幾何平均比（%）	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_t（ng*hr/mL）	75.63	27	48.91	28	154.64	143.89 - 166.19	15.63
AUC_∞（ng*hr/mL）	82.90	27	55.68	28	148.88	139.80 - 158.56	13.64
C_{max}（ng/mL）	3.378	27	2.988	28	113.06	102.45 - 124.78	21.53

投与 D：Day 1～10 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与、Day 5 にタクロリムス 2 mg を併用投与（試験）
投与 C：Day 1 にタクロリムス 2 mg を経口投与（対照）
幾何最小二乗平均値（LSM）は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた LSM を指数変換して算出。
幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照）
被験者内変動係数（CV）% = 100 × 平方根（ex ［MSE］-1）（MSE = ANOVA からの残差分散）

Table 7: ダニコパン TID +タクロリムス併用投与時とタクロリムス単剤投与時の全血中タクロリムスの T_{max} のノンパラメトリック検定での比較（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

	差 D-C		
項目	中央値	最小値、最大値	p 値
T_{max}	0.006	-5.00、4.02	0.9721

投与 D：Day 1～10 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与、Day 5 にタクロリムス 2 mg を併用投与（試験）
投与 C：Day 1 にタクロリムス 2 mg を経口投与（対照）

Table 8: ダニコパン TID +タクロリムス併用投与時とダニコパン TID 単剤投与時の血漿中ダニコパンの薬物動態パラメータの比較（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

	投与 D2（試験）		投与 D1（対照）				
項目	幾何最小二乗平均値	n	幾何最小二乗平均値	n	幾何平均比（%）	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_{8h}（ng*hr/mL）	2558	27	2126	27	120.32	115.56 - 125.28	8.71
C_{max}（ng/mL）	577.2	27	486.4	27	118.65	111.07 - 126.75	14.29

投与 D2：Day 5～10 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与、Day 5 にタクロリムス 2 mg を併用投与（試験）
投与 D1：Day 1～4 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与（対照）
幾何最小二乗平均値（LSM）は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた LSM を指数変換して算出。
幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照）
被験者内変動係数（CV）% = 100 × 平方根（exp［MSE］-1）（MSE = ANOVA からの残差分散）

Table 9: ダニコパン TID +タクロリムス併用投与時とダニコパン TID 単剤投与時の血漿中ダニコパンの T_{max} のノンパラメトリック検定での比較（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

	差 D2-D1		
項目	中央値	最小値、最大値	p 値
T_{max}	0.004	-1.99、3.51	0.8152

投与 D2：Day 5～10 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与、Day 5 にタクロリムス 2 mg を併用投与（試験）
投与 D1：Day 1～4 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与（対照）

Table 10: ダニコパン TID +炭酸カルシウム併用投与時とダニコパン TID 単剤投与時の血漿中ダニコパンの薬物動態パラメータの比較（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	投与 E2（試験）		治療 H（対照）				
項目	幾何最小二乗平均値	n	幾何最小二乗平均値	n	幾何平均比（%）	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_{8h}（ng*hr/mL）	2502	14	1997	30	125.24	107.42 - 146.02	26.51
C_{max}（ng/mL）	594.1	14	452.2	30	131.37	108.53 - 159.02	33.36

投与 E2：Day 5 にダニコパン 200 mg を炭酸カルシウム 1 g とともに経口投与（試験）
投与 H：Day 1～4 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与（投与 E1 + F1）（対照）
幾何最小二乗平均値（LSM）は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた LSM を指数変換して算出。
幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照）
被験者内変動係数（CV）% = 100 × 平方根（exp［MSE］-1）（MSE = ANOVA からの残差分散）

Table 11: ダニコパン TID +水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone 併用投与時とダニコパン TID 単剤投与時の血漿中ダニコパンの薬物動態パラメータの比較（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	投与 F2（試験）		治療 H（対照）				
項目	幾何最小二乗平均値	n	幾何最小二乗平均値	n	幾何平均比（%）	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_{8h}（ng*hr/mL）	2437	15	1997	30	122.02	105.06 - 141.71	26.51
C_{max}（ng/mL）	592.1	15	452.2	30	130.93	108.66 - 157.77	33.36

投与 F2：Day 5 にダニコパン 200 mg を水酸化アルミニウム 200 mg／水酸化マグネシウム 200 mg／simethicone 25 mg とともに経口投与（試験）
投与 H：Day 1～4 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与（投与 E1 + F1）（対照）
幾何最小二乗平均値（LSM）は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた LSM を指数変換して算出。
幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照）
被験者内変動係数（CV）% = 100 × 平方根（exp［MSE］-1）（MSE = ANOVA からの残差分散）

Table 12: ダニコパン TID +オメプラゾール QD 併用投与時とダニコパン TID 単剤投与時の血漿中ダニコパンの薬物動態パラメータの比較（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	投与 G2（試験）		投与 H（対照）				
項目	幾何最小二乗平均値	n	幾何最小二乗平均値	n	幾何平均比（%）	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_{8h}（ng*hr/mL）	2128	28	1997	30	106.55	94.92 - 119.62	26.51
C_{max}（ng/mL）	549.5	28	452.2	30	121.52	105.23 - 140.32	33.36

投与 G2：Day 5～8 にオメプラゾール 40 mg 1 日 1 回とダニコパン 200 mg 1 日 3 回を併用経口投与（試験）
投与 H：Day 1～4 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与（投与 E1＋F1）（対照）
幾何最小二乗平均値（LSM）は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた LSM を指数変換して算出。
幾何平均比（GMR）＝100*（試験／対照）
被験者内変動係数（CV）%＝100 × 平方根（exp［MSE］-1）（MSE＝ANOVA からの残差分散）

Table 13: ダニコパン TID +炭酸カルシウム併用投与時とダニコパン TID 単剤投与時の血漿中ダニコパンの T_{max} のノンパラメトリック検定での比較（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	差 E2-H		
項目	中央値	最小値、最大値	p 値
T_{max}	-0.012	-2.01、2.49	0.5416

投与 E2：Day 5 にダニコパン 200 mg を炭酸カルシウム 1 g とともに経口投与（試験）
投与 H：Day 1～4 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与（投与 E1+ F1）（対照）

Table 14: ダニコパン TID +水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone 併用投与時とダニコパン TID 単剤投与時の血漿中ダニコパンの T_{max} のノンパラメトリック検定での比較（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	差 F2-H		
項目	中央値	最小値、最大値	p 値
T_{max}	-0.553	-2.97、1.51	0.0479

投与 F2：Day 5 にダニコパン 200 mg を水酸化アルミニウム 200 mg／水酸化マグネシウム 200 mg／simethicone 25 mg とともに経口投与（試験）
投与 H：Day 1～4 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与（投与 E1＋F1）（対照）

Table 15: ダニコパン TID +オメプラゾール QD 併用投与時とダニコパン TID 単剤投与時の血漿中ダニコパンの T_{max} のノンパラメトリック検定での比較（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	差 G2-H		
項目	中央値	最小値、最大値	p 値
T_{max}	-0.764	-3.99、1.49	0.0002

投与 G2：Day 5～8 にオメプラゾール 40 mg 1 日 1 回とダニコパン 200 mg 1 日 3 回を併用経口投与（試験）
投与 H：Day 1～4 にダニコパン 200 mg を 1 日 3 回経口投与（投与 E1＋F1）（対照）

Table 16: オメプラゾール QD +ダニコパン TID 併用投与時とオメプラゾール QD 単剤投与時の血漿中オメプラゾールの薬物動態パラメータの比較（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	投与 G2（試験）		投与 G1（対照）				
項目	幾何最小二乗平均値	n	幾何最小二乗平均値	n	幾何平均比（%）	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_{24h}（ng*hr/mL）	2882	27	2472	28	116.57	98.78 - 137.57	36.91
C_{max}（ng/mL）	802.0	27	646.7	28	124.00	98.13 - 156.70	54.00
投与 G2：Day 5～8 にオメプラゾール 40 mg 1 日 1 回とダニコパン 200 mg 1 日 3 回を併用経口投与（試験） 投与 G1：Day 1～4 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与（対照） 幾何最小二乗平均値（LSM）は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた LSM を指数変換して算出。 幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照） 被験者内変動係数（CV）% = 100 × 平方根（exp［MSE］-1）（MSE = ANOVA からの残差分散）							

Table 17: オメプラゾール QD +ダニコパン TID 併用投与時とオメプラゾール QD 単剤投与時の血漿中オメプラゾールの T_{max} のノンパラメトリック検定での比較（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	差 G2-G1		
項目	中央値	最小値、最大値	p 値
T_{max}	0.003	-4.00、4.03	0.7881
投与 G2：Day 5～8 にオメプラゾール 40 mg 1 日 1 回とダニコパン 200 mg 1 日 3 回を併用経口投与（試験） 投与 G1：Day 1～4 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与（対照）			

Table 18: オメプラゾール QD +ダニコパン TID 併用投与時とオメプラゾール QD 単剤投与時の血漿中 5-OH オメプラゾールの薬物動態パラメータの比較（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	投与 G2（試験）		投与 G1（対照）				
項目	幾何最小二乗平均値	n	幾何最小二乗平均値	n	幾何平均比（%）	90%信頼区間	被験者内変動係数%
AUC_{24h}（ng*hr/mL）	1054	27	996.9	28	105.68	95.24 - 117.27	22.77
C_{max}（ng/mL）	238.8	27	215.6	28	110.74	92.67 - 132.35	39.98
投与 G2：Day 5～8 にオメプラゾール 40 mg 1 日 1 回とダニコパン 200 mg 1 日 3 回を併用経口投与（試験） 投与 G1：Day 1～4 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与（対照） 幾何最小二乗平均値（LSM）は対数変換後のパラメータを用いた ANOVA で得られた LSM を指数変換して算出。 幾何平均比（GMR）= 100*（試験／対照） 被験者内変動係数（CV）% = 100 × 平方根（exp［MSE］-1）（MSE = ANOVA からの残差分散）							

Table 19: オメプラゾール QD +ダニコパン TID 併用投与時とオメプラゾール QD 単剤投与時の血漿中 5-OH オメプラゾールの T_{max} のノンパラメトリック検定での比較（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	差 G2-G1		
項目	中央値	最小値、最大値	p 値
T_{max}	0.003	-4.00、4.03	0.7702
投与 G2：Day 5～8 にオメプラゾール 40 mg 1 日 1 回とダニコパン 200 mg 1 日 3 回を併用経口投与（試験） 投与 G1：Day 1～4 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与（対照）			

11 第 1 相試験【ACH471-016】（海外）

1.1 試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-016】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-016】

治験の標題： ダニコパンの薬物動態に及ぼす食事及び年齢の影響を評価する 2 Part 非盲検第 1 相試験	
治験実施計画書番号：ACH471-016	
治験実施施設：1 施設	
治験期間： 試験開始日：2020 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験終了日：2021 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**開発段階：**第 1 相
目的： **主要目的**： • 健康若年成人被験者を対象にダニコパンを単回経口投与したときの薬物動態（PK）に及ぼす食事の影響を評価する（Part 1）。 • 健康男性被験者を対象にダニコパンを単回経口投与したときの PK に及ぼす年齢の影響を検討する（Part 2）。 **副次目的**： • 健康若年成人被験者を対象に空腹時及び食後にダニコパンを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する（Part 1）。 • 健康高齢男性被験者を対象にダニコパンを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する（Part 2）。	
方法： 本試験は、2 つの Part で構成される非盲検の第 1 相試験である。Part 1 は健康若年成人被験者を対象としたランダム化、2 群 2 期クロスオーバー、単回投与試験で、食事の影響を評価する。Part 2 は健康高齢被験者を対象とした 1 期の単回投与 PK 試験である。 Part 1（18 名）： 健康若年成人男女（18 歳以上 55 歳以下）を対象に実施した。各期の Day 1 に、食後投与（投与 A：高脂肪・高カロリー朝食［高脂肪食］摂取後投与）、又は空腹時投与（投与 B：10 時間の絶食後投与）のうちのいずれかの条件下でダニコパン 200 mg を被験者に単回投与した。被験者には、ランダム化スケジュールに従い、各投与条件下でダニコパンを 1 回のみ投与した。ダニコパン投与前及びダニコパンの各投与後 72 時間にわたって PK 用血液検体を採取した。Period 1 と Period 2 のダニコパン投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設定した。 Part 2（7 名）： 健康高齢男性（65 歳以上）を対象に実施した。Day 1 に中脂肪食を摂取させた後、ダニコパン 200 mg を被験者に単回投与した。ダニコパン投与前及びダニコパン投与後 72 時間にわたって PK 用血液検体を採取した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：	

全 32 名（Part 1：健康若年成人 20 名、Part 2：健康高齢者 12 名）を登録する計画とした。
解析時：
Part 1：18 名が登録され、このうち 16 名が治験実施計画書に従い治験薬投与を完了し、2 名が試験を早期中止した。全 18 名を PK 及び安全性の解析対象集団とした。
Part 2：7 名が登録され、全員が治験実施計画書に従い治験薬投与を完了した。全 7 名を PK 及び安全性の解析対象集団とした。

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

被験者は以下のすべての選択基準を満たすこととした。

1. 医学的に健康であり、既往歴、身体所見、スクリーニング時の臨床検査プロファイル、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な所見がないと治験責任医師（又は委任された者）が判断した者
2. スクリーニング時に BMI が 18.0 以上 32.0 kg/m^2 以下の範囲にあり、体重が 50.0 kg 以上である者
3. 不妊手術を受けていない男性は、妊娠の可能性がある妊娠していない女性パートナーと性的な活動を行う場合、Period 1 の Day -1 から治験薬の（最終）投与 90 日後まで禁欲するか、高度に有効な避妊法を使用することに同意しなければならない。男性は、Period 1 の Day -1 から治験薬の（最終）投与 90 日後まで精子提供を控えることに同意しなければならない。また、同期間、妊娠の可能性がある妊娠していない女性パートナーと性的な活動を行う場合、コンドームを使用することに同意しなければならない。
4. スクリーニング時及び Period 1 の（初回の）投与前に、以下に示す各基準を含めて、臨床的に重大な心電図所見が過去及び現在のいずれもないと治験責任医師が判断した者
   - 洞調律が正常である者（心拍数は 50～100 回／分）
   - 補正 QT 間隔が 450 msec 未満（男性）又は 460 msec 未満（女性）
5. 同意説明文書を理解することができ、署名する意思のある者

［Part 1 のみ］

6. スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下の男女の若年成人
7. 妊娠の可能性がある女性は、スクリーニング時から最終の追跡調査来院後 30 日まで禁欲するか、又は男性パートナーとともに、高度に有効な避妊法を使用することに同意しなければならない。妊娠の可能性がない又は男性パートナーがいない女性は、避妊法を使用する必要はない。
8. QRS 間隔が 110 msec 以下の者（110 msec 超の場合、用手法での再判読により結果を確認する）
9. PR 間隔が 120 msec 超 220 msec 未満の者

［Part 2 のみ］

6. スクリーニング時に 65 歳以上の高齢男性
7. QRS 間隔が 120 msec 以下の者（120 msec 超の場合、用手法での再判読により結果を確認する）
8. PR 間隔が 120 msec 超 240 msec 未満の者

［除外基準］

以下のいずれかの基準に該当する可能性のある被験者は、本試験から除外した。

1. 臨床検査値に臨床的に重大な基準値からの逸脱があると治験責任医師（又は委任された者）が判断した者
2. 本試験に関して完了あるいは参加する能力を制限する可能性がある、試験結果に影響する可能性がある、又は試験参加により被験者にリスクを及ぼす可能性がある、と治験責任医師（又は委任された者）が判断した、医学的、精神医学的状態又は疾患の既往歴を有する者
3. （初回の）投与前 2 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴又は病歴がある者
4. 治験薬又は関連化合物に対し臨床的に重大な過敏症若しくは特異体質反応の既往歴又は病歴がある者。他の薬剤又は食物に対するアレルギーの既往歴は、事例ごとに治験責任医師（又は委任された者）が評価し、試験参加の決定は治験責任医師（又は委任された者）が行う。
5. 一般的に使用される抗菌薬（β ラクタム系、ペニシリン、アミノペニシリン系、フルオロキノロン系［特にシプロフロキサシン等］、セファロスポリン系、カルバペネム系等）に対して臨床的に重大な過敏症反応の既往を有し、抗菌薬の経験的治療又は活動性感染症の治療を適切に実施することが難しいと治験責任医師が判断した者
6. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある者の第一度近親者
7. （初回の）投与前 14 日以内に発熱性疾患の既往又はその他の感染症のエビデンスを有する者
8. 経口投与された薬剤の吸収又は排泄に影響を及ぼす可能性のある、胃腸の手術又は切除、経頸静脈肝内門脈大循環短絡術、外科シャント等の手術歴を有する者。虫垂切除術、胆のう摘出術及びヘルニア根治術は、合併症を伴わない場合は許容される。
9. 肝胆汁性胆汁うっ滞の既往又は現病のエビデンスを有する者
10. ジルベール症候群の診断又は既往を有すると、（初回の）入院前に治験責任医師（又は委任された者）が判断した者
11. 重大な複合アレルギー及び／又は重度のアレルギー（例：薬剤、ラテックスアレルギー、バンドエイド、絆創膏固定法、メディカルテープ）の既往を有する、又は処方薬若しくは一般用医薬品に対しアナフィラキシー反応若しくは重大な不耐容性を示す者
12. タバコ常用者及び喫煙者（［初回の］投与前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用と定義）又はスクリーニング時にコチニン検査陽性の者
13. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査（HIV-1 及び HIV-2 抗体）、B 型肝炎ウイルス及び／又は C 型肝炎ウイルス検査陽性の者
14. スクリーニング時又は Period 1 の（初回の）投与前に体温が 38.0℃ 以上の者
15. 既往歴、身体所見又は診断検査により文書化された、急性又は慢性肝疾患のエビデンスを有する者
16. 乳糖に対し不耐容性の者
17. スクリーニング時又は入院時に臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査等）が基準値外で、治験責任医師が臨床的に重大と判断した者（以下を含む）
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ > 基準値上限（ULN）
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ> ULN
    - アルカリホスファターゼ> ULN

- 総ビリルビン> ULN
- 好中球絶対数< 基準値下限（LLN）
- ヘモグロビン< LLN
- 血清クレアチニン> ULN
- 凝固プロファイル異常（血小板数< LLN、活性化部分トロンボプラスチン時間> ULN、国際標準化比が ULN 基準値 > 1.3 又はプロトロンビン時間> ULN 等）

18. （初回の）投与前 4 週間以内に大きな手術を受けた者
19. 他の治験に参加し、治験薬が投与された者で、（初回の）投与前に半減期の 5 倍（既知の場合）又は 30 日（いずれか長い期間）が経過していない者
20. スクリーニング前 6 ヵ月以内に、1 日平均でコーヒー若しくは他のカフェイン飲料 3 杯超又はコーラ 3 缶超を摂取する者
21. （初回の）投与前に全血献血から 3 ヵ月が経過していない者、又は（初回の）投与前に 30 日が経過していない血漿献血した者
22. （初回の）投与前 6 ヵ月以内に血液製剤が投与された者
23. （初回の）投与前 30 日以内にワクチンが接種された者
24. 治療が成功又は完治した基底細胞癌を除き、悪性腫瘍の既往歴又は病歴を有する者
25. スクリーニング時又は Period 1 の Day -1 で、薬物乱用検査陽性の者
26. スクリーニング時又は Period 1 の Day -1 で、アルコール検査陽性の者
27. （初回の）投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者又はスクリーニング 6 ヵ月以内に毎日一定量（ワイン 10 oz［300 mL］、ビール 24 oz［720 mL］若しくは強い酒類 3 oz［90 mL］）を超える量の日常的なアルコール摂取の既往歴がある者
28. スクリーニング時又は Period 1 の Day -1 で、末梢静脈路確保が困難であった者
29. 併用薬（治験実施計画書に規定）の使用を控えることができない、又は併用薬の使用が予想される者

［Part 1 のみ］

30. スクリーニング時の座位血圧が 90/40 mmHg 未満又は 140/90 mmHg 超の者
31. 妊娠検査陽性又は授乳中の女性
32. スクリーニング時又は入院時の臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査等）が基準値外で、治験責任医師が臨床的に重大と判断した者（以下を含む）
- クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式）が 90 mL/min 未満

［Part 2 のみ］

32. スクリーニング時の座位血圧が 90/40 mmHg 未満又は 160/100 mmHg 超の者
33. スクリーニング時又は入院時に臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査等）が基準値外で、治験責任医師が臨床的に重大と判断した者（以下を含む）
- クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式）が 80 mL/min 未満

治験薬、用法・用量：

ダニコパンは、室温の水約 240 mL で経口投与した。

Part 1：

投与 A：Day 1 に、高脂肪食の摂取開始から 30 分後に、ダニコパン 200 mg（100 mg 錠［ロット番号：[redacted]］2 錠）を経口投与した。高脂肪食（約 900 kcal、脂肪 55%）（例：バタートー

スト 2 枚、バターで調理した目玉焼き 2 枚、ベーコン 2 枚、ハッシュドポテト 4 oz 及び全乳約 240 mL）は 30 分以内に摂取することとした。
投与 B：Day 1 に、空腹時にダニコパン 200 mg（100 mg 錠［ロット番号：[redacted]］2 錠）を経口投与した。空腹時投与では、1 晩（各投与前 10 時間以上）及び投与後 4 時間以上絶食することとした。
Part 2：
投与 C：Day 1 に、中脂肪食の摂取開始から 30 分後に、ダニコパン 200 mg（100 mg 錠［ロット番号：[redacted]］2 錠）を経口投与した。中脂肪食は約 600 kcal、脂肪 30%（例：コーンフレークス、全乳 1 カップ、スクランブルエッグ 1/2 カップ、イチゴジャム付き小麦パン 2 枚、マーガリン 1 片）とした。

試験期間：

Part 1：
登録／スクリーニングの計画期間：Day -28～Day -1
入院期間：Period 1、Period 2 でそれぞれ約 4 日間（Day -1～Day 4）
休薬期間：Period 1 のダニコパン投与と Period 2 のダニコパン投与の間に 7 日間以上
追跡調査期間：Period 2 のダニコパン投与後 10（± 2）日間
試験実施計画期間（スクリーニング～追跡調査）：約 45（± 2）日間
Part 2：
登録／スクリーニングの計画期間：Day -28～Day -1
入院期間：約 4 日間（Day -1～Day 4）
追跡調査期間：Period 2 のダニコパンの最終投与後 10（± 2）日間
試験実施計画期間（スクリーニング～追跡調査）：約 38（± 2）日間

評価項目：

［主要評価項目］

- PK
  血漿中ダニコパンの PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、t_{max}、kel、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F）を算出した。

［副次評価項目］

- 安全性
  有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見を評価した。

統計手法：

1. PK
   各被験者の血漿中ダニコパン濃度データに関して、投与別、採血時間別に要約統計量を算出した。また、PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、t_{max}、kel、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F）を求め、投与別に要約統計量を算出した。
   次に、ダニコパンの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数変換値を用いて、共分散分析により食事（Part 1）及び年齢（Part 2）の影響を評価した。食事の影響の評価では、Part 1 の空腹時投与と食後投与のデータを比較した。年齢の影響の評価では、Part 2 の健康高齢被験者と Part 1 の健康若年成人被験者のデータを探索的に比較した。t_{max} に関しても Wilcoxon の符号

付順位検定により比較した。

2. 安全性

有害事象、重篤な有害事象、死亡、試験中止に至った有害事象、治験薬との関連性の有無別での有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体検査によって評価した。

結果の要約及び結論：

人口統計学的特性及びベースライン特性：

Part 1：登録被験者 18 名のうち、男性は 14 名（78%）、女性は 4 名（22%）であり、白人 16 名（89%）、アフリカ系アメリカ人 1 名（6%）、アジア人 1 名（6%）であった。ヒスパニック系／ラテン系は 12 名（67%）、非ヒスパニック系／非ラテン系は 6 名（33%）であった。年齢の平均値は 35.1 歳、体格指数（BMI）の平均値は 26.9 kg/m^2 であった。

Part 2：登録被験者 7 名全員が白人男性で、非ヒスパニック系／非ラテン系 6 名（86%）、ヒスパニック系／ラテン系 1 名（14%）であった。年齢の平均値は 70.1 歳、BMI の平均値は 26.9 kg/m^2 であった。

曝露：

Part 1：登録被験者 18 名のうち、治験実施計画書に従い空腹時及び食後にダニコパンが投与された被験者は 16 名、試験を早期中止した被験者は 2 名（被験者 3 及び 14）であった。被験者 3 は、Period 1Day 1 にダニコパンが食後投与され（投与 A）、その後、自己都合により試験を中止した。被験者 14 は、Period 1Day 1 にダニコパンが空腹時投与され（投与 B）、その後、Period 2 の投与前に同意撤回により試験を中止した。

Part 2：登録被験者 7 名全員に治験実施計画書に従いダニコパンが投与された。

PK の結果：

<u>Part 1</u>：

健康若年成人被験者にダニコパン 200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき（投与 A）、AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 3496 ng·h/mL、3501 ng·h/mL 及び 825.9 ng/mL であった。また、空腹時に単回経口投与したとき（投与 B）、AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 2698 ng·h/mL、2711 ng·h/mL 及び 426.4 ng/mL であった。C_{max} は高脂肪食摂取後で空腹時投与と比べて約 93%増加した。高脂肪食摂取後の AUC の増加は C_{max} の増加に比べて小さく、AUC_t 及び AUC_∞の幾何平均値は高脂肪食摂取後で空腹時投与と比べてそれぞれ約 26%及び約 25%増加した。これらの曝露量の増加は、高脂肪食摂取によるダニコパンの溶解性の増加によるものと考えられた。AUC 及び C_{max} の幾何平均比（高脂肪食／空腹時）の 90%信頼区間は、食事の影響がないと判断する範囲（80.00%～125.00%）に含まれなかった。t_{max} の中央値は、食後投与で約 3.0 時間、空腹時投与で約 2.5 時間であり、食事による顕著な影響は認められなかった。各被験者での t_{max} は 1.0～8.0 時間の範囲で変動していた。食後及び空腹時投与時の $t_{1/2}$ の平均値は約 7～9 時間であり、顕著な差は認められなかった。被験者内変動係数（CV%）は、AUC が約 11%、C_{max} が約 28%であった。AUC の被験者間変動（幾何平均 CV%）は、投与 A 及び B のいずれも 27.6%～28.7%の範囲にあり食後（高脂肪食）と空腹時投与で同程度であった。C_{max} の被験者間変動（幾何平均 CV%）は、食後投与で空腹時投与と比べて低下した。

<u>Part 2</u>：

健康高齢被験者の PK データ（Part 2）を健康若年成人被験者（Part 1 の食後投与）と比較するために統計学的解析を実施したが、ダニコパンの PK に及ぼす年齢の影響の評価が交絡因子の

影響（Part 2 と Part 1 での食事のカロリー量が異なるため）を受ける可能性があったため、健康高齢被験者でのダニコパンの PK プロファイルの記述的解析及び PK パラメータ推定値のみを示すこととした。健康高齢被験者にダニコパン 200 mg を食後（中脂肪食）に単回経口投与したとき（投与 C）、AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 3193 ng·h/mL、3202 ng·h/mL 及び 615.7 ng/mL であり、t_{max} の中央値は約 4 時間であった。すべての被験者で終末消失相は容易に確認され、$t_{1/2}$ の平均値は 8.827 時間であり、CL/F 及び Vz/F の平均値はそれぞれ 63.32 L/h、826.6 L であった。AUC 及び C_{max} の被験者間変動はおおむね小さく、幾何平均 CV%は 17.9%～27.3%の範囲にあった。

安全性の結果：

Part 1：

有害事象は全体で 4 名（22%）に 8 件発現し、食後及び空腹時にダニコパンを投与したときの有害事象は各 2 名（12%）に発現した。有害事象 8 件のうち軽度は 7 件、中等度は 1 件であった。2 名以上に発現した有害事象は「頭痛」（2 名［11%］）のみであった。「そう痒症」及び「咽喉刺激感」は、いずれも食後のダニコパン投与後に発現し、治験薬と関連があるかもしれないと判断され、残りの 6 件は治験薬と関連なしと判断された。死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は発現しなかった。心電図、バイタルサイン及び臨床検査値の安全性評価で顕著な変化は認められなかった。

Part 2：

有害事象は全体で 1 名（14%）に 3 件発現し、いずれの事象も血管穿刺に関連し、軽度かつ治験薬と関連なしと判断された。死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は発現しなかった。心電図、バイタルサイン及び臨床検査値の安全性評価で顕著な変化は認められなかった。

結論：

PK の結論：

- ダニコパンの C_{max} は食後（高脂肪食）投与で空腹時投与と比べて増加し、C_{max} の幾何平均値は約 93%増加した。高脂肪食摂取後の全身曝露量（AUC）の増加は C_{max} の増加と比べて小さく、AUC_t 及び AUC_∞の幾何平均値は食後（高脂肪食）投与で空腹時投与と比べてそれぞれ約 26%及び約 25%増加した。
- t_{max} の中央値は、食後投与（約 3.0 時間）と空腹時投与（約 2.5 時間）で同程度であった。$t_{1/2}$ の平均値は約 7～9 時間であり、食後投与と空腹時投与で顕著な差は認められなかった。
- 健康高齢被験者にダニコパンを単回投与したときの PK は、若年成人被験者の試験全体での PK におおむね一致していた。

安全性の結論：

- 健康若年成人被験者（18 歳以上 55 歳以下）にダニコパン 200 mg を食後及び空腹時に単回経口投与したとき、おおむね安全で忍容性も良好であった。
- 健康高齢男性被験者（65 歳以上）にダニコパン 200 mg を単回経口投与したとき、おおむね安全で忍容性も良好であった。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

12 第 1 相試験【ACH471-017】（海外）

1.1 試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-017】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-017】

治験の標題： 健康成人被験者を対象にダニコパンとワルファリン、ブプロピオン及びエチニルエストラジオール／ノルエチステロン（経口避妊薬）の潜在的な薬物相互作用を評価する 3 part 第 1 相試験	
治験実施計画書番号：ACH471-017	
治験実施施設：1 施設	
治験期間： 最初の被験者のスクリーニング実施日:2019 年 7 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2019 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**開発段階：**第 1 相

目的：

主要目的：

Part 1（ダニコパンとワルファリンの薬物相互作用）

- 単回投与した R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態（PK）に対するダニコパン（別称：ACH-0144471）反復投与の影響を評価する。

Part 2（ダニコパンとブプロピオンの薬物相互作用）

- 単回投与したブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの PK に対するダニコパン反復投与の影響を評価する。

Part 3（ダニコパンと EE/NET［経口避妊薬］の薬物相互作用）

- 単回投与したエチニルエストラジオール（EE）／ノルエチステロン（NET）（経口避妊薬）の PK に対するダニコパン反復投与の影響を評価する。

副次目的：

Part 1（ダニコパンとワルファリンの薬物相互作用）

- 単回投与したワルファリンの薬力学的作用（PD）に対するダニコパン反復投与の影響を国際標準比（INR）で評価する。
- ワルファリン単回投与併用時での、ダニコパン反復投与の安全性及び忍容性を評価する。

Part 2（ダニコパンとブプロピオンの薬物相互作用）

- ブプロピオン単回投与併用時での、ダニコパン反復投与の安全性及び忍容性を評価する。

Part 3（ダニコパンと EE/NET の薬物相互作用）

- EE/NET 単回投与併用時での、ダニコパン反復投与の安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

Part 1（ダニコパンとワルファリンの薬物相互作用）

- 反復投与したダニコパンの PK に対するワルファリン単回投与の影響を評価する。

Part 2（ダニコパンとブプロピオンの薬物相互作用）

- 反復投与したダニコパンの PK に対するブプロピオン単回投与の影響を評価する。

Part 3（ダニコパンと EE/NET の薬物相互作用）

- 反復投与したダニコパンの PK に対する EE/NET 単回投与の影響を評価する。

方法：

本試験は健康成人被験者を対象とした 3 part 試験であり、各 Part は非盲検、固定順序、2 期試験であった。Part 1、Part 2 及び Part 3 は時期的に重なっていたが、被験者の登録は各 Part で独立して行われ、Part の順番はダニコパンの開発プログラムの必要に応じて決定された。

Part 1

Period 1 では、Day −1 の治験実施施設が指定した時点から治験薬投与（Day 1）後 72 時間の PK／PD 解析用試料採取及び試験手順が終了するまで、Period 2 では、Day −1 の治験実施施設が指定した時点から Day 12 の試験手順が終了するまで、被験者は治験実施施設に入院することとした。その後の試験手順のために評価スケジュールに従い再来院を実施した。

Period 1 では、Day 1 にワルファリンを単回投与し、その後、評価スケジュールに従い治験薬投与後 168 時間にわたって R-ワルファリン及び S-ワルファリンの PK 解析用血液試料、並びにプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の PD 解析用血液試料を採取した。Period 2 では、Day 1 から Day 11 までダニコパンを 8 時間ごと（TID）に投与し、Day 5 の午前中には単回投与したワルファリンと併用投与した。ダニコパンの PK 解析用血液試料は、Day 1、3、4 及び 5 のダニコパン投与前に加え、Day 4 及び 5 では午前中の投与後 8 時間にわたって採取した。R-ワルファリン及び S-ワルファリンの PK 解析用血液試料、並びに PT-INR の PD 解析用血液試料は、Day 5 のワルファリン投与前及び投与後 168 時間にわたって採取した。Period 1 のワルファリン投与と Period 2 のダニコパン初回投与の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。

Part 2

Period 1 では、Day −1 の治験実施施設が指定した時点から治験薬投与（Day 1）後 24 時間の PK 解析用試料採取及び試験手順が終了するまで、Period 2 では、Day −1 の治験実施施設が指定した時点から Day 9 の試験手順が終了するまで、被験者は治験実施施設に入院することとした。その後の試験手順のために評価スケジュールに従い再来院を実施した。

Period 1 では、Day 1 にブプロピオンを単回投与し、その後、評価スケジュールに従い治験薬投与後 96 時間にわたってブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの PK 解析用血液試料を採取した。Period 2 では、Day 1 から Day 8 までダニコパンを TID で投与した。Day 5 の午前中には単回投与したブプロピオンと併用投与した。ダニコパンの PK 解析用血液試料は、Day 1、3、4 及び 5 のダニコパン投与前に加え、Day 4 及び 5 では午前中の投与後 8 時間にわたって採取した。ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの PK 解析用血液試料は Day 5 のブプロピオン投与前及び投与後 96 時間にわたって採取した。Period 1 のブプロピオン投与と Period 2 のダニコパン初回投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

Part 3

Period 1 では、Day −1 の治験実施施設が指定した時点から治験薬投与（Day 1）後 24 時間の PK 解析用試料採取及び試験手順が終了するまで、Period 2 では、Day −1 の治験実施施設が指定した時点から Day 9 の試験手順が終了するまで、被験者は治験実施施設に入院することとした。その後の試験手順のために評価スケジュールに従い再来院を実施した。

Period 1 では、Day 1 に EE/NET を単回投与し、その後、評価スケジュールに従い治験薬投与後 96 時間にわたって EE/NET の PK 解析用血液試料を採取した。Period 2 では、Day 1 から Day 8 まで

ダニコパンを TID で投与し、Day 5 の午前中には単回投与した EE/NET と併用投与した。ダニコパンの PK 解析用血液試料は、Day 1、3、4 及び 5 のダニコパン投与前に加え、Day 4 及び 5 では午前中の投与後 8 時間にわたって採取した。EE/NET の PK 解析用血液試料は Day 5 の EE/NET 投与前及び投与後 96 時間にわたって採取した。Period 1 の EE/NET 投与と Period 2 のダニコパン初回投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：52 名、解析時：52 名（登録された被験者）

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

以下の基準をすべて満たす被験者を本試験の組入れ対象とした。

1. Part 1 及び Part 2 は成人男性又は成人女性（スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下）。Part 3 は成人女性（スクリーニング時に 18 歳以上 65 歳以下）。
2. 病歴、身体検査の結果、スクリーニング時の臨床検査プロファイル、バイタルサイン又は心電図（ECG）に臨床的に重要な所見がないと治験責任医師（又は委任された者）が判断した、医学的に健康な者。
3. スクリーニング時に体格指数（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 かつ体重が 50.0 kg 以上である者。
4. 女性の場合、妊娠の可能性がなく（治験総括報告書［CSR］の 9.4.7.3 項）、避妊法を用いる必要がない者。
5. 不妊手術を受けていない男性の場合、Period 1 の Day −1 から治験薬最終投与後 90 日まで、妊娠の可能性がある非妊娠パートナーとの性交渉を控えること又は性交渉時には非常に効果的な避妊法（CSR の 9.4.7.3 項）を使用することに同意する者。男性の場合、Period 1 の Day −1 から治験薬最終投与後 90 日まで、精子を提供しないこと及び妊娠パートナーとの性交渉時にコンドームを使用することに同意する者。
6. スクリーニング時及び Period 1 の治験薬投与前に、以下の各基準に該当し、臨床的に重要な ECG 所見及び既往歴がないと治験責任医師が判断した者。
   - 正常洞調律（50～100 回／分）
   - QTcF 間隔が 450 msec 未満
   - QRS 間隔が 110 msec 以下（110 msec を超える場合、用手法にて再判読した）
   - PR 間隔が 120 msec 超 220 msec 未満
7. 複数の錠剤及び／又はカプセル錠を嚥下できる者。
8. 同意説明書を理解し、これに署名する意思がある者。

Part 1 のみ：

9. スクリーニング時に便潜血検査の結果が陰性であった者。擬似陽性結果を避けるために、検査前 3 日間は赤身肉（牛肉、羊肉、レバー等）の摂取及びビタミン C の過剰摂取（250 mg／日を超える摂取［由来は問わず］）を避けるよう指導した。

［除外基準］

以下のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。

1. 臨床検査結果に、臨床的に重要な正常値からの逸脱があると治験責任医師（又は委任された者）が判断した者。

2. 本試験に関して完了あるいは参加する能力を制限する可能性がある、試験結果に影響する可能性がある、又は試験参加により被験者にリスクを及ぼす可能性がある、と治験責任医師（又は委任された者）が判断した、医学的、精神医学的状態又は疾患の既往歴を有する者。
3. 薬物又はアルコール乱用の所見又は治験薬初回投与前 2 年以内の既往歴がある者。
4. 治験薬又はその関連化合物に対し、臨床的に重要な過敏性又は特異体質反応の所見又は既往歴がある者。他の薬剤又は食物に対するアレルギーの既往歴は、治験責任医師（又は委任された者）が個別で評価し、試験への参加を決定した。
5. 一般的に使用される抗菌剤（ベータラクタム系、ペニシリン系、アミノペニシリン系、フルオロキノロン系［特にシプロフロキサシン］、セファロスポリン系及びカルバペネム系等）に対する臨床的に重要な過敏性反応の既往歴を有し、そのことが適切な経験的抗生物質療法又は活動性感染の治療を困難にさせると治験責任医師が判断した者。
6. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある者の第一度近親者。
7. 治験薬初回投与前 14 日以内での発熱性疾患の既往歴又は他の感染症が確認された者。
8. 経口投与薬の吸収又は排泄を変える可能性のある治療（胃又は腸の手術又は切除、肝内門脈大循環短絡術、及び外科的シャント等）を受けたことがある者。虫垂切除、胆嚢摘出及びヘルニア修復術は合併症と関連しない場合、許容した。
9. 肝胆汁性胆汁うっ滞の所見又は既往歴がある者。
10. ジルベール症候群の診断結果又は既往歴があると、Period 1 の Day −1 以前に治験責任医師（又は委任された者）が判断した者。
11. 重大な複数の及び／又は重度のアレルギー（薬剤、ラテックス、バンドエイド、絆創膏、医療テープ等）の既往歴を有する者、又は処方薬若しくは非処方薬に対するアナフィラキシー反応若しくは重大な不耐容性を示した者。
12. 現在、喫煙者（治験薬初回投与前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者）、又はスクリーニング時にコチニン検査で陽性であった者。
13. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）（HIV-1 及び HIV-2 抗体）、B 型肝炎ウイルス及び／又は C 型肝炎ウイルスの検査で陽性であった者。
14. スクリーニング時又は Period 1 の治験薬初回投与前に体温が 38°C 以上であった者。
15. 病歴、身体検査結果又は診断検査結果に急性又は慢性肝疾患のエビデンスが認められる者。
16. スクリーニング時又は Period 1 の Day −1 の臨床検査結果（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査等）で基準範囲外の数値が認められ、これが臨床的に重要であると治験責任医師により判断された者。スクリーニング時又は Day −1 で以下に示すいずれかの基準範囲外の数値が認められた被験者も除外することとした。
    - アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）を超える。
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN を超える。
    - アルカリホスファターゼが ULN を超える。
    - 総ビリルビンが ULN を超える。
    - 好中球絶対数が基準値下限（LLN）未満。
    - 凝固異常プロファイル（血小板数が LLN 未満、活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN を超える、INR が ULN［1.3］を超える又はプロトロンビン時間が ULN を超える）。
    - ヘモグロビンが LLN 未満。
    - 血清クレアチニンが ULN を超える。

- クレアチニンクリアランスが 80 mL／分未満（Cockcroft-Gault の式）。

17. スクリーニング時、座位での血圧が 90/40 mmHg 未満又は 140/90 mmHg を超えた者。
18. 治験薬初回投与前 4 週間以内に大手術を受けた者。
19. 妊娠検査で陽性だった又は授乳中の女性。
20. 妊娠の可能性がある女性。
21. 他の治験薬の臨床試験に参加し、その治験薬を本試験の初回投与前 30 日又は当該治験薬の半減期（既知の場合）の 5 倍（いずれか長い方）以内に投与された者。
22. スクリーニング前 6 ヵ月以内で 1 日平均 3 杯分のコーヒー若しくはその他のカフェイン含有飲料、又は 1 日平均 3 缶のコーラを摂取していた者。
23. 治験薬初回投与の 3 ヵ月前から全血を献血していた者、又は治験薬初回投与の 30 日前から血漿を献血していた者。
24. 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内に血液製剤を投与された者。
25. 治験薬初回投与前 30 日以内にワクチン接種を受けた者。
26. 悪性腫瘍（治療が成功した／完全に治療した基底細胞がんは除く）の所見又は既往歴を有する者。
27. スクリーニング時又は Period 1 の Day −1 で薬物乱用検査の結果が陽性であった者。
28. スクリーニング時又は Period 1 の Day −1 でアルコール検査の結果が陽性であった者。
29. 治験薬初回投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内での 2 drinks／日（1 drink とはワイン 150 mL［5 オンス］、ビール 360 mL［12 オンス］又は強い酒類 45 mL［1.5 オンス］）を超える日常的なアルコール摂取の既往歴がある者。
30. CSR の 9.4.7.2 項に示す薬剤の使用を控えることができない者、又はそれらの薬剤を使用すると予想される者。
31. スクリーニング時又は Period 1 の Day −1 に、末梢静脈路確保が困難と判明した者。

Part 1 のみ：

32. 臨床的に重要であると治験責任医師（又は委任された者）が判断した以下のいずれかの所見又は既往歴を有する者：
    - 出血性疾患（関連する家族歴を含む）
    - 貧血（妊娠中の一時的な貧血の既往歴は許容する）
    - 血栓塞栓症
    - 胃腸管又は中枢神経系の出血
33. 重度の活動性歯肉炎を有すると治験責任医師が判断した者。
34. Period 1 の Day −1 前 28 日以内に臨床的に重要な疾患が認められた者、又は臨床的に重要な手術（抜歯、外傷、頭部損傷等）が行われた者。
35. 試験中、出血リスクが上昇する環境で雇用されていた者、又はそのような環境に積極的に関わった者（接触型スポーツ、激しい又は不慣れなウェイトリフティング、ランニング、自転車等）。
36. 以下に示す VKORC1 及び CYP2C9 の遺伝子型に基づきワルファリンへの感受性が高いと考えられる者。

遺伝子型の除外基準

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1 (WT/WT)	*1/*2 (WT/*2)	*1/*3 (WT/*3)	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG (WT/WT)						Exclude
AG (WT/MUT)					Exclude	Exclude
AA (MUT/MUT)			Exclude	Exclude	Exclude	Exclude

Abbreviations: CYP2C9 = Cytochrome P450 2C9, MUT = Mutant allele, VKORC1 = Vitamin K epoxide reductase complex 1, WT = Wild type allele

37. 治験薬初回投与前 14 日間に多量のビタミン K（25 μg／日を超える）が投与された、及び／又はビタミン K が豊富な食材（多量の［平均して 1 日 4 人分を超える］アボカド、アスパラガス、緑色の葉もの野菜［芽キャベツ、ブロッコリー、キャベツ、エンダイブ、ケール、レタス、ホウレンソウ、カブラ菜、カラシナ、ビーツの葉等］）を摂取した者。

Part 2 のみ：

38. コロンビア自殺重症度評価尺度での重要な所見があると治験責任医師（又は委任された者）が判断した者。
39. 以下に示すいずれかの臨床的に重要な所見又は既往歴があると治験責任医師（又は委任された者）が判断した者。
    - 神経性過食症又は神経性無食欲
    - 高血圧
    - 閉塞隅角緑内障
    - 発作性疾患
    - ブプロピオン投与時での発作の経験
    - 頭部外傷

Part 3 のみ：

40. 以下の所見又は既往歴：
    - 片頭痛又は重度の頭痛
    - 血栓疾患（血栓性静脈炎、深部静脈血栓症）
    - 脳血管障害
    - 高血圧
    - 一過性脳虚血発作
    - 未診断の膣出血
    - 肝腫瘍又は肝疾患
    - 経口避妊薬使用時又は妊娠時の黄疸の経験
    - 糖尿病（妊娠糖尿病を含む）
    - 子宮内膜がん、乳がん又はその他、既知若しくは疑いのあるエストロゲン依存性新生物
    - 第一度近親者に乳がん、卵巣がん、子宮頸がん若しくは子宮内膜がん／子宮がんが認められた家族歴、又はヒトパピローマウイルス検査陽性及び／若しくは子宮頸がん陽性を示すスメア検査結果（高度扁平上皮内病変又はそれ以上の結果）、又は電気外科的ループ切除法若しくは円すい切除法を含む子宮頸部の手術歴

- 経口避妊薬の使用が禁忌となる状況

治験薬、用法・用量：

各 Part では、Period 1 及び Period 2 での投与法として、以下に示す固定順序法を採用した。治験薬はすべて摂食条件下で約 240 mL の水（室温）とともに経口投与した。

Part 1

Period 1 での投与を投与 A、Period 2 での投与を投与 B とした。

投与 A：25 mg COUMADIN®（ワルファリンナトリウム錠、USP）（2 x 10 mg 錠［Lot No.：[redacted]］+ 1 x 5 mg 錠［Lot No.：[redacted]］）を投与した。

投与 B：Day 1 から Day 11 までダニコパン（2 x 100 mg 錠［Lot No.：[redacted]］）を TID で投与し、Day 5 の午前中には単回投与した 25 mg COUMADIN®（ワルファリンナトリウム錠、USP）（2 x 10 mg 錠［Lot No.：[redacted]］+ 1 x 5 mg 錠［Lot No.：[redacted]］）と併用投与した。

Part 2

Period 1 での投与を投与 C、Period 2 での投与を投与 D とした。

投与 C：Day 1 の Hour 0 に 100 mg ブプロピオン塩酸塩（1 x 100 mg 錠［Lot No.：[redacted]］）を投与した。

投与 D：Day 1 から Day 8 までダニコパン（2 x 100 mg 錠［Lot No.：[redacted]］）を TID で投与し、Day 5 の午前中には単回投与したブプロピオン塩酸塩（1 x 100 mg 錠［Lot No.：[redacted]］）と併用投与した。

Part 3

Period 1 での投与を投与 E、Period 2 での投与を投与 F とした。

投与 E：Day 1 の Hour 0 に ALYACEN 1/35（NET／EE 錠、USP）（1 x 1 mg／0.035 mg 配合錠［Lot No.：[redacted]］）を投与した。

投与 F：Day 1 から Day 8 までダニコパン（2 x 100 mg 錠［Lot No.：[redacted]］）を TID で投与し、Day 5 の午前中には単回投与した ALYACEN 1/35（NET／EE 錠、USP）（1 x 1 mg／0.035 mg 配合錠［Lot No.：[redacted]］）と併用投与した。

すべての Part

ダニコパンの TID 投与の時間帯は、Hour 0、Hour 9 及び Hour 15 とし、食事（間食）開始から 30 分以内に投与することとした。Hour 0 は Day 1 の Hour 0 の前後 1 時間を許容範囲とした。

治療期間：

Part 1

被験者の試験参加期間は、約 28 日間のスクリーニング期間を含め、約 67 日間となるよう計画した。Period 1 では治験実施施設入所時（Day −1）から Day 4 までの 4 日間、Period 2 では治験実施施設入所時（Day −1）から Day 12 まで、被験者は治験実施施設に入院することとした。Period 1 のワルファリン投与と Period 2 のダニコパン初回投与の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。

Part 2

被験者の試験参加期間は、約 28 日間のスクリーニング期間を含め、約 57 日間となるよう計画した。Period 1 では治験実施施設入所時（Day −1）から Day 2 までの 2 日間、Period 2 では治験実施施設入所時（Day −1）から Day 9 まで、被験者は治験実施施設に入院することとした。Period 1 の

ブプロピオン投与と Period 2 のダニコパン初回投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

Part 3
被験者の試験参加期間は、約 28 日間のスクリーニング期間を含め、約 57 日間となるよう計画した。Period 1 では治験実施施設入所時（Day −1）から Day 2 までの 2 日間、Period 2 では治験実施施設入所時（Day −1）から Day 9 まで、被験者は治験実施施設に入院することとした。Period 1 の EE/NET 投与と Period 2 のダニコパン初回投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

すべての Part
治験薬を 1 回以上投与された被験者（早期に試験を中止した被験者を含む）は、治験薬の最終投与後 14 日（±2 日）に追跡手順のために治験実施施設へ再来院し、前回の来院時以降の有害事象の発現の有無を判定することとした。

評価項目：

薬物動態：

すべての Part
血漿中ダニコパン濃度測定に用いる血液試料は、Day 4 及び 5 では治験薬投与前、並びにその日最初のダニコパン投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6 及び 8 時間に採取し、Day 1 及び 3 ではその日最初のダニコパン投与前に採取した。

Part 1
血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリン濃度測定に用いる血液試料は、Day 1（Period 1）及び Day 5（Period 2）の治験薬投与前、並びにワルファリン投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した。

Part 2
血漿中ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン濃度測定に用いる血液試料は、Day 1（Period 1）及び Day 5（Period 2）の治験薬投与前、並びにブプロピオン投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72 及び 96 時間に採取した。

Part 3
血漿中 EE 及び NET 濃度測定に用いる血液試料は、Day 1（Period 1）及び Day 5（Period 2）の治験薬投与前、並びに EE/NET 投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72 及び 96 時間に採取した。

薬物動態パラメータ：
血漿中ダニコパン（Part 1、2 及び 3）：Day 4 及び 5 の 0～8 時間に測定した血漿中ダニコパン濃度のデータから PK パラメータ（時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積［AUC_{8h}］、最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］及びトラフ濃度）を決定した。
血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリン（Part 1）、血漿中ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン（Part 2）、並びに血漿中 EE 及び NET（Part 3）に関して PK パラメータ（時間 0 から血漿

中濃度測定可能最終時点［t］までの濃度時間曲線下面積［AUC_t］、時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積［AUC_∞］、C_{max}、t_{max}、経口クリアランス又は全身クリアランス［ヒドロキシブプロピオン以外］、消失速度定数、消失半減期及び親化合物の AUC_∞に対する代謝物の AUC_∞の割合［MR AUC_∞］［ヒドロキシブプロピオンのみ］）を決定した。

薬力学的作用：

Part 1

血中 INR 測定に用いる血液試料は、Day 1（Period 1）及び Day 5（Period 2）の治験薬投与前、並びにワルファリン投与後 0.5、2、4、12、24、48、72、120、168（投与 A のみ）及び 171 時間（投与 B のみ）に採取した。

血中 INR に関して PD パラメータ（時間 0 から投与 168 時間後までの INR 時間曲線下面積［INR AUC_{168h}］及び INR の最大値［INR_{max}］）を決定した。

安全性：

安全性は、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び有害事象から評価した。

統計手法：

薬物動態：

血漿中濃度及び PK パラメータに関して、次のとおり要約統計量を算出した。すべての時点の濃度及びすべての PK パラメータに関して、被験者数（n）、平均値（Mean）、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、標準誤差（SEM）、最小値、中央値及び最大値を算出した。また、PK 及び PD パラメータのみ、幾何平均値（Geom Mean）及び幾何平均値の変動係数（Geom CV%）を算出した。

分散分析：

本試験では、薬物相互作用、すなわち R-ワルファリン及び S-ワルファリン（Part 1）、ブプロピオン（Part 2）並びに EE/NET（Part 3）に対するダニコパンの影響を調べた。薬物相互作用は、R-ワルファリン及び S-ワルファリン（Part 1）、ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン（Part 2）、並びに EE 及び NET（Part 3）の自然対数変換した C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞に加え、ダニコパン（すべての Part）の自然対数変換した C_{max} 及び AUC_{8h} をそれぞれ、分散分析（ANOVA）を用いて評価した。ANOVA モデルでは治験薬投与を固定効果、被験者をランダム効果とした。各 ANOVA では、最小二乗平均値（LSM）、各治療時の LSM の差及びその差の SEM を検定した。

R-ワルファリン及び S-ワルファリン（Part 1）、ブプロピオン（Part 2）並びに EE/NET（Part 3）に対するダニコパンの影響：

R-ワルファリン、S-ワルファリン、ブプロピオン、ヒドロキシブプロピオン、EE 及び NET の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞に関して、R-ワルファリン、S-ワルファリン、ブプロピオン、ヒドロキシブプロピオン、EE 又は NET の単剤投与下での測定値と、反復投与したダニコパン併用投与下での測定値の LSM の比を算出した。LSM の比は、自然対数変換した値で求めた各治療間の LSM の差を指数変換し算出した。LSM の比の 90%信頼区間（CI）も自然対数変換した値で求めた各治療間の LSM の差の CI を指数変換し算出した。比較の組合せを以下に示す。

- **Part 1：**

1a（R-ワルファリン）：投与 B2（ダニコパン+ワルファリン）／投与 A（ワルファリン）
1b（S-ワルファリン）：投与 B2／投与 A

- **Part 2：**

2a（ブプロピオン）：投与 D2（ダニコパン+ブプロピオン）／投与 C（ブプロピオン）
2b（ヒドロキシブプロピオン）：投与 D2／投与 C

- **Part 3：**

3a（EE）：投与 F2（ダニコパン+ EE/NET）／投与 E（EE/NET）
3b（NET）：投与 F2／投与 E

ダニコパンに対する R-ワルファリン及び S-ワルファリン（Part 1）、ブプロピオン（Part 2）並びに EE/NET（Part 3）の影響：

ダニコパンの C_{max} 及び AUC_{8h} に関して、ダニコパン単剤投与下での測定値と、ワルファリン、ブプロピオン又は EE/NET の併用投与下での測定値の LSM の比及びその 90% CI を算出した。比較の組合せを以下に示す。

- **Part 1：**

4（ダニコパン）：投与 B2／投与 B1（ダニコパン）

- **Part 2：**

5（ダニコパン）：投与 D2／投与 D1（ダニコパン）

- **Part 3：**

6（ダニコパン）：投与 F2／投与 F1（ダニコパン）

比較 1～6 の ANOVA は各 Part でデータが揃い次第実施した。
推定値（LSM、LSM の差及び差の 90% CI）は指数変換し、元のスケールで示した。幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90% CI を示した。

治療別 t_{max} の比較：

t_{max} の中央値の差を算出した。R-ワルファリン及び S-ワルファリン（Part 1）、ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン（Part 2）、並びに EE 及び NET（Part 3）の t_{max} に関して、中央値の差を以下の組合せで比較した。

R-ワルファリン及び S-ワルファリン（Part 1）、ブプロピオン（Part 2）並びに EE/NET（Part 3）に対するダニコパンの影響：

R-ワルファリン及び S-ワルファリン、ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン、並びに EE/NET（Part 3）の t_{max} の中央値の差を以下の組合せで比較した。

- **Part 1:**

7a（R-ワルファリンの t_{max}）：投与 B2／投与 A
7b（S-ワルファリンの t_{max}）：投与 B2／投与 A

- **Part 2:**

8a（ブプロピオンの t_{max}）：投与 D2／投与 C
8b（ヒドロキシブプロピオンの t_{max}）：投与 D2／投与 C

- **Part 3:**

9a（EE の t_{max}）：投与 F2／投与 E

9b（NET の t_{max}）：投与 F2／投与 E

ダニコパンに対する R-ワルファリン及び S-ワルファリン（Part 1）、ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン（Part 2）並びに EE/NET（Part 3）の影響：

ダニコパンの t_{max} の中央値の差を以下の組合せで比較した。

- **Part 1：**

10（ダニコパンの t_{max}）：投与 B2／投与 B1

- **Part 2：**

11（ダニコパンの t_{max}）：投与 D2／投与 D1

- **Part 3：**

12（ダニコパンの t_{max}）：投与 F2／投与 F1

Wilcoxon の符号順位検定（ノンパラメトリック検定）を用いて 90% CI 及び p 値を求めた。
90% CI は Wilcoxon の符号順位検定統計量の Walsh 平均及び適切な四分位数を用いて算出した。

薬力学的作用：

血中 INR 及び PD パラメータの要約統計量を算出し、血漿中濃度及び PK パラメータと同様に示した。Part 1 の PK（比較 1）にて上述したものと類似した混合モデル ANOVA を用いて、ダニコパンの INR AUC_{168h} 及び INR_{max} への影響を評価した。INR AUC_{168h} 及び INR_{max} の LSM の比（ダニコパン + ワルファリン／ワルファリンのみ）及びその 90% CI を推定した。

安全性：

推測統計は実施しなかった。

結果の要約：

薬物動態の結果：

Part 1（血漿中 R-ワルファリン）

血漿中 R-ワルファリンの PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の比較の結果及び t_{max} のノンパラメトリック検定での比較の結果を以下の表に要約する。

血漿中 R-ワルファリンの薬物動態パラメータの比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ワルファリン vs ワルファリンのみ）（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID + Warfarin (Test)		Warfarin Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	78090	12	74930	12	104.22	101.49 - 107.02	3.62
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	85800	12	83360	12	102.93	99.68 - 106.28	4.38
C_{max} (ng/mL)	1327	12	1252	12	106.03	101.96 - 110.27	5.35

Danicopan TID + Warfarin: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-11 with 25 mg warfarin coadministered on Day 5 (test)
Warfarin Alone: 25 mg warfarin administered orally on Day 1 (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

GMR に基づくと、R-ワルファリンの C_{max} 及び AUC は、ダニコパン+ワルファリン併用投与とワルファリン単剤投与で同程度（差は約 3%～6%）であった。AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の GMR の 90%

CI は 80.00%～125.00%の範囲内であった。被験者内 CV%は低く、約 4%～5%であった。

血漿中 R-ワルファリンの t_{max} のノンパラメトリック検定での比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ワルファリン vs ワルファリンのみ）（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

	Warfarin Alone	Danicopan TID + Warfarin	Difference Danicopan TID + Warfarin - Warfarin Alone		
Parameter	Median	Median	Median Difference	Minimum, Maximum	p-value
T_{max}	4.00	4.00	0.00	0.0000, 1.0085	0.0703

Warfarin Alone: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-11 with 25 mg warfarin coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID + Warfarin: 25 mg warfarin administered orally on Day 1 (reference)
The median is estimated using the Hodges-Lehmann method. The 90% confidence interval is constructed using Walsh Averages and appropriate quantile of the Wilcoxon Signed Ranks test statistic.

ノンパラメトリック検定での比較の結果から、血漿中 R-ワルファリンの t_{max} に関して、ダニコパン＋ワルファリン併用投与とワルファリン単剤投与の差は統計学的に有意ではなかった（$p > 0.05$）。

Part 1（血漿中 S-ワルファリン）

血漿中 S-ワルファリンの PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の比較の結果及び t_{max} のノンパラメトリック検定での比較の結果を以下の表に要約する。

血漿中 S-ワルファリンの薬物動態パラメータの比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ワルファリン vs ワルファリンのみ）（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID + Warfarin (Test)		Warfarin Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	48070	12	42340	12	113.54	110.98 - 116.16	3.11
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	49990	12	43870	12	113.93	111.25 - 116.68	3.25
C_{max} (ng/mL)	1248	12	1194	12	104.52	99.06 - 110.28	7.33

Danicopan TID + Warfarin: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-11 with 25 mg warfarin coadministered on Day 5 (test)
Warfarin Alone: 25 mg warfarin administered orally on Day 1 (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

GMR に基づくと、S-ワルファリンの C_{max} 及び AUC は、ダニコパン+ワルファリン併用投与でワルファリン単剤投与と比べてわずかに高かった（差は約 5%～14%）。C_{max} 及び AUC の GMR の 90% CI は 80.00%～125.00%の範囲内であった。被験者内 CV%は低く、約 3%～7%であった。

血漿中 S-ワルファリンの t_{max} のノンパラメトリック検定での比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ワルファリン vs ワルファリンのみ）（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

	Warfarin Alone	Danicopan TID + Warfarin	Difference Danicopan TID + Warfarin - Warfarin Alone		
Parameter	**Median**	**Median**	**Median Difference**	**Minimum, Maximum**	**p-value**
T_{max}	4.00	4.00	1.00	-0.0005, 1.0085	0.1406

Warfarin Alone: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-11 with 25 mg warfarin coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID + Warfarin: 25 mg warfarin administered orally on Day 1 (reference)
The median is estimated using the Hodges-Lehmann method. The 90% confidence interval is constructed using Walsh Averages and appropriate quantile of the Wilcoxon Signed Ranks test statistic.

ノンパラメトリック検定での比較の結果から、血漿中 S-ワルファリンの t_{max} に関して、ダニコパン + ワルファリン併用投与とワルファリン単剤投与の差は統計学的に有意ではなかった（$p > 0.05$）。

Part 1（血漿中ダニコパン）

血漿中ダニコパンの PK パラメータ（AUC_{8h} 及び C_{max}）の比較の結果及び t_{max} のノンパラメトリック検定での比較の結果を以下の表に要約する。

血漿中ダニコパンの薬物動態パラメータの比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ワルファリン vs ダニコパン［8 時間ごと］）（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID + Warfarin (Test)		Danicopan TID (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Intra-subject CV%**
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng*hr/mL)	1874	12	2255	12	83.11	78.93 - 87.51	7.04
C_{max} (ng/mL)	435.1	12	533.9	12	81.49	72.21 - 91.97	16.61

Danicopan TID + Warfarin: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 5-11 with 25 mg warfarin coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-4 (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

GMR に基づくと、ダニコパンの C_{max} 及び AUC は、ダニコパン+ワルファリン併用投与でダニコパン単剤投与と比べてそれぞれ約 19%及び約 17%低かった。AUC_{8h} 及び C_{max} の GMR の 90% CI は、80.00%～125.00%の範囲の下限から外れた。被験者内 CV%は低く、約 7%～17%であった。

血漿中ダニコパンの t_{max} のノンパラメトリック検定での比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ワルファリン vs ダニコパン［8 時間ごと］）（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID	Danicopan TID + Warfarin	Difference Danicopan TID + Warfarin - Danicopan TID		
Parameter	**Median**	**Median**	**Median Difference**	**Minimum, Maximum**	**p-value**
T_{max}	3.03	4.00	0.49	-0.2750, 1.0020	0.3804

Danicopan TID: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 5-11 with 25 mg warfarin coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID + Warfarin: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-4 (reference)
The median is estimated using the Hodges-Lehmann method. The 90% confidence interval is constructed using Walsh Averages and appropriate quantile of the Wilcoxon Signed Ranks test statistic.

ノンパラメトリック検定での比較の結果から、血漿中ダニコパンの t_{max} に関して、ダニコパン + ワルファリン併用投与とダニコパン単剤投与の差は統計学的に有意ではなかった（$p > 0.05$）。

Part 2（血漿中ブプロピオン）

血漿中ブプロピオンの PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の比較の結果及び t_{max} のノンパラメトリック検定での比較の結果を以下の表に要約する。

血漿中ブプロピオンの薬物動態パラメータの比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ブプロピオン vs ブプロピオンのみ）（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID + Bupropion HCl (Test)		Bupropion HCl Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	804.3	16	722.0	16	111.40	106.10 - 116.97	7.88
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	830.3	16	743.7	16	111.65	106.47 - 117.07	7.66
C_{max} (ng/mL)	130.4	16	124.0	16	105.13	93.22 - 118.56	19.58

Danicopan TID + Bupropion HCl: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-8 with 100 mg bupropion HCl coadministered on Day 5 (test)
Bupropion HCl Alone: 100 mg bupropion HCl administered orally on Day 1 (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

GMR に基づくと、ブプロピオンの C_{max} 及び AUC は、ダニコパン+ブプロピオン併用投与でブプロピオン単剤投与と比べて約 5%～12%高かった。AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の GMR の 90% CI は 80.00%～125.00%の範囲内であった。被験者内 CV%は、AUC では約 8%と低く、C_{max} では約 20%で中程度であった。

血漿中ブプロピオンの t_{max} のノンパラメトリック検定での比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ブプロピオン vs ブプロピオンのみ）（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

	Bupropion Alone	Danicopan TID + Bupropion	Difference Danicopan TID + Bupropion - Bupropion Alone		
Parameter	Median	Median	Median Difference	Minimum, Maximum	p-value
T_{max}	1.49	3.00	1.00	0.5135, 1.2675	0.0008

Bupropion Alone: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-8 with 100 mg bupropion HCl coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID + Bupropion: 100 mg bupropion HCl administered orally on Day 1 (reference)
The median is estimated using the Hodges-Lehmann method. The 90% confidence interval is constructed using Walsh Averages and appropriate quantile of the Wilcoxon Signed Ranks test statistic.

ノンパラメトリック検定での比較の結果から、血漿中ブプロピオンの t_{max} に関して、ダニコパン + ブプロピオン併用投与とブプロピオン単剤投与の差の中央値は 1 時間で、統計学的に有意であった（$p < 0.05$）が、ブプロピオン単剤投与（0.99～4.00 時間）とダニコパン + ブプロピオン併用投与（1.50～5.00 時間）の間で t_{max} が重なるため、結果の解釈には注意が必要である。

Part 2（血漿中ヒドロキシブプロピオン）

血漿中ヒドロキシブプロピオンの PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の比較の結果及び t_{max} のノンパラメトリック検定での比較の結果を以下の表に要約する。

血漿中ヒドロキシブプロピオンの薬物動態パラメータの比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ブプロピオン vs ブプロピオンのみ）（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID + Bupropion HCl (Test)		Bupropion HCl Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	8711	16	8998	16	96.80	92.12 - 101.72	8.01
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	9519	16	9765	16	97.48	92.07 - 103.21	9.23
C_{max} (ng/mL)	219.5	16	237.0	16	92.61	87.38 - 98.16	9.41

Danicopan TID + Bupropion HCl: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-8 with 100 mg bupropion HCl coadministered on Day 5 (test)
Bupropion HCl Alone: 100 mg bupropion HCl administered orally on Day 1 (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

GMR に基づくと、ヒドロキシブプロピオンの C_{max} 及び AUC は、ダニコパン + ブプロピオン併用投与とブプロピオン単剤投与で同程度（ダニコパン+ブプロピオン併用投与で約 3%～7%低かった）であった。AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の GMR の 90% CI は 80.00%～125.00%の範囲内であった。被験者内 CV%は低く、約 8%～9%であった。

血漿中ヒドロキシブプロピオンの t_{max} のノンパラメトリック検定での比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ブプロピオン vs ブプロピオンのみ）（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

	Bupropion Alone	Danicopan TID + Bupropion	Difference Danicopan TID + Bupropion - Bupropion Alone		
Parameter	Median	Median	Median Difference	Minimum, Maximum	p-value
T_{max}	3.51	4.00	1.00	0.0075, 1.9985	0.0443

Bupropion Alone: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-8 with 100 mg bupropion HCl coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID + Bupropion: 100 mg bupropion HCl administered orally on Day 1 (reference)
The median is estimated using the Hodges-Lehmann method. The 90% confidence interval is constructed using Walsh Averages and appropriate quantile of the Wilcoxon Signed Ranks test statistic.

ノンパラメトリック検定での比較の結果から、血漿中ヒドロキシブプロピオンの t_{max} に関して、ダニコパン + ブプロピオン併用投与とブプロピオン単剤投与の差の中央値は 1 時間で、統計学的に有意であった（$p < 0.05$）。p 値が閾値に近い値で有意性を示したこと、及びブプロピオン単剤投与とダニコパン + ブプロピオン併用投与の間で t_{max} が重なったことを考慮すると、t_{max} の差は臨床的に重要ではない可能性がある。

Part 2（血漿中ダニコパン）

血漿中ダニコパンの PK パラメータ（AUC_{8h} 及び C_{max}）の比較の結果及び t_{max} のノンパラメトリッ

ク検定での比較の結果を以下の表に要約する。

血漿中ダニコパンの薬物動態パラメータの比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ブプロピオン vs ダニコパン［8 時間ごと］）（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID + Bupropion HCl (Test)		Danicopan TID (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng*hr/mL)	2199	16	2511	16	87.58	81.44 - 94.19	11.78
C_{max} (ng/mL)	544.5	16	630.0	16	86.43	74.31 - 100.52	24.73

Danicopan TID + Bupropion HCl: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 5-8 with 100 mg Bupropion HCl coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-4 (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

GMR に基づくと、ダニコパンの C_{max} 及び AUC は、ダニコパン+ブプロピオン併用投与でダニコパン単剤投与と比べて約 12%～14%低かった。AUC_{8h} の GMR の 90% CI は、80.00%～125.00%の範囲内であったが、C_{max} の GMR の 90% CI は、80.00%～125.00%の範囲の下限から外れた。被験者内 CV%は中程度であり、AUC_{8h} で約 12%、C_{max} で約 25%であった。

血漿中ダニコパンの t_{max} のノンパラメトリック検定での比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ブプロピオン vs ダニコパン［8 時間ごと］）（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID	Danicopan TID + Bupropion HCl	Difference Danicopan TID + Bupropion HCl - Danicopan TID		
Parameter	Median	Median	Median Difference	Minimum, Maximum	p-value
T_{max}	3.99	4.00	0.00	-0.4965, 0.5040	0.7532

Danicopan TID: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 5-8 with 100 mg Bupropion HCl coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID + Bupropion HCl: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-4 (reference)
The median is estimated using the Hodges-Lehmann method. The 90% confidence interval is constructed using Walsh Averages and appropriate quantile of the Wilcoxon Signed Ranks test statistic.

ノンパラメトリック検定での比較の結果から、血漿中ダニコパンの t_{max} に関して、ダニコパン + ブプロピオン併用投与とダニコパン単剤投与の差は統計学的に有意ではなかった（$p > 0.05$）。

Part 3（血漿中 EE）

血漿中 EE の PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の比較の結果及び t_{max} のノンパラメトリック検定での比較の結果を以下の表に要約する。

血漿中エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータの比較（ダニコパン［8 時間ごと］＋エチニルエストラジオール／ノルエチステロン vs エチニルエストラジオール／ノルエチステロンのみ）（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone (Test)		Ethinyl Estradiol / Norethindrone Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	859.9	22	664.0	24	129.50	105.92 - 158.33	40.88
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1109	21	893.5	23	124.13	102.49 - 150.33	37.54
C_{max} (ng/mL)	65.12	22	60.94	24	106.86	99.87 - 114.35	13.16

Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-8 with 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone coadministered on Day 5 (test)
Ethinyl Estradiol / Norethindrone Alone: 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone administered orally on Day 1 (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

GMR に基づくと、EE の C_{max} 及び AUC は、ダニコパン+EE/NET 併用投与で EE/NET 単剤投与と比べてそれぞれ約 7%及び約 24%～30%高かった。C_{max} の GMR の 90% CI は、80.00%～125.00%の範囲内であったが、AUC_t 及び AUC_∞の GMR の 90% CI は、80.00%～125.00%の範囲から外れた。被験者内 CV%は中程度であり、C_{max} で約 13%、AUC_∞で約 38%、AUC_t で約 41%であった。

血漿中エチニルエストラジオールの t_{max} のノンパラメトリック検定での比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ エチニルエストラジオール／ノルエチステロン vs エチニルエストラジオール／ノルエチステロンのみ）（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	Ethinyl Estradiol / Norethindrone Alone	Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone	Difference Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone - Ethinyl Estradiol / Norethindrone Alone		
Parameter	Median	Median	Median Difference	Minimum, Maximum	p-value
T_{max}	2.76	4.09	0.50	0.0250, 1.1820	0.0553

Ethinyl Estradiol / Norethindrone Alone: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-8 with 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone: 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone administered orally on Day 1 (reference)
The median is estimated using the Hodges-Lehmann method. The 90% confidence interval is constructed using Walsh Averages and appropriate quantile of the Wilcoxon Signed Ranks test statistic.

ノンパラメトリック検定での比較の結果から、血漿中 EE の t_{max} に関して、ダニコパン ＋EE/NET 併用投与と EE/NET 単剤投与の差の中央値は 0.5 時間で、統計学的に有意ではなかった（$p > 0.05$）。

Part 3（血漿中 NET）

血漿中 NET の PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の比較の結果及び t_{max} のノンパラメトリック検定での比較の結果を以下の表に要約する。

血漿中ノルエチステロンの薬物動態パラメータの比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ エチニルエストラジオール／ノルエチステロン vs エチニルエストラジオール／ノルエチステロンのみ）（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone (Test)		Ethinyl Estradiol / Norethindrone Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	53920	22	47160	24	114.32	102.16 - 127.93	22.05
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	55790	22	49020	24	113.81	102.02 - 126.95	21.42
C_{max} (ng/mL)	8015	22	7068	24	113.40	98.27 - 130.86	28.44

Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-8 with 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone coadministered on Day 5 (test)
Ethinyl Estradiol / Norethindrone Alone: 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone administered orally on Day 1 (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

GMR に基づくと、NET の C_{max} 及び AUC は、ダニコパン+ EE/NET 併用投与で EE/NET 単剤投与と比べて約 13%～14%高かった。C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞ の GMR の 90% CI は、80.00%～125.00%の範囲から外れた。被験者内 CV%は中程度であり、約 21%～28%であった。

血漿中ノルエチステロンの t_{max} のノンパラメトリック検定での比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ エチニルエストラジオール／ノルエチステロン vs エチニルエストラジオール／ノルエチステロンのみ）（Part 3）（薬物動態解析対象集団）

	Ethinyl Estradiol / Norethindrone Alone	Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone	Difference Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone - Ethinyl Estradiol / Norethindrone Alone		
Parameter	Median	Median	Median Difference	Minimum, Maximum	p-value
T_{max}	2.25	3.08	0.83	0.3620, 1.3150	0.0034

Ethinyl Estradiol / Norethindrone Alone: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-8 with 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone: 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone administered orally on Day 1 (reference)
The median is estimated using the Hodges-Lehmann method. The 90% confidence interval is constructed using Walsh Averages and appropriate quantile of the Wilcoxon Signed Ranks test statistic.

ノンパラメトリック検定での比較の結果から、血漿中 NET の t_{max} に関して、ダニコパン +EE/NET 併用投与と EE/NET 単剤投与の差は統計学的に有意であった（$p < 0.05$）。

Part 3（血漿中ダニコパン）

血漿中ダニコパンの PK パラメータ（AUC_{8h} 及び C_{max}）の比較の結果及び t_{max} のノンパラメトリック検定での比較の結果を以下の表に要約する。

血漿中ダニコパンの薬物動態パラメータの比較（ダニコパン［8 時間ごと］+エチニルエストラジオール／ノルエチステロン vs ダニコパン［8 時間ごと］）（Part 3）

（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone (Test)		Danicopan TID (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng*hr/mL)	2977	22	3607	22	82.54	74.75 - 91.15	19.30
C_{max} (ng/mL)	694.9	22	806.3	22	86.19	76.14 - 97.57	24.25

Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 5-8 with 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone coadministered on Day 5 coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-4 (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

GMR に基づくと、ダニコパンの C_{max} 及び AUC は、ダニコパン+ EE/NET 併用投与でダニコパン単剤投与と比べて約 14%～17%低かった。C_{max} 及び AUC_{8h} の GMR の 90% CI は、80.00%～125.00%の範囲から外れた。被験者内 CV%は中程度であり、AUC_{8h} で約 19%、C_{max} で約 24%であった。

血漿中ダニコパンの t_{max} のノンパラメトリック検定での比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ エチニルエストラジオール／ノルエチステロン vs ダニコパン［8 時間ごと］）（Part 3）

（薬物動態解析対象集団）

	Danicopan TID	Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone	Difference Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone - Danicopan TID		
Parameter	Median	Median	Median Difference	Minimum, Maximum	p-value
T_{max}	3.00	4.13	0.69	0.2085, 1.5730	0.0083

Danicopan TID: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 5-8 with 0.035 mg ethinyl estradiol / 1 mg norethindrone coadministered on Day 5 coadministered on Day 5 (test)
Danicopan TID + Ethinyl Estradiol / Norethindrone: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-4 (reference)
The median is estimated using the Hodges-Lehmann method. The 90% confidence interval is constructed using Walsh Averages and appropriate quantile of the Wilcoxon Signed Ranks test statistic.

ノンパラメトリック検定での比較の結果から、血漿中ダニコパンの t_{max} に関して、ダニコパン + EE/NET 併用投与とダニコパン単剤投与の差の中央値は 0.69 時間で、統計学的に有意であった（$p < 0.05$）。

薬力学的作用の解析（Part 1）：

血中 INR の PD パラメータの比較の結果を以下の表に要約する。

血中 INR の薬力学的作用パラメータの比較（ダニコパン［8 時間ごと］+ ワルファリン vs ワルファリンのみ）（Part 1）（薬力学的作用解析対象集団）

	Danicopan TID + Warfarin (Test)		Warfarin Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
INR $AUC_{0\text{-}168}$	217.72	12	227.96	12	95.51	94.26 - 96.77	1.79
INR_{max}	1.73	12	1.95	12	88.64	85.92 - 91.45	4.26

Warfarin Alone: 25 mg warfarin administered orally on Day 1
Danicopan TID + Warfarin: 200 mg danicopan administered orally TID on Days 1-11 with 25 mg warfarin coadministered on Day 5
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (CV%) = 100*(square root (exp[MSE]-1))

血中 INR の統計解析の結果から、INR AUC_{168h} 及び INR_{max} は、ダニコパン + ワルファリン併用投与の方がワルファリン単剤投与よりもわずかに（差は約 4%～11%）低かった。INR AUC_{168h} 及び INR_{max} の GMR の 90% CI は、80.00%～125.00%の範囲内であった。被験者内 CV%は低く、INR AUC_{168h} で約 2%、INR_{max} で約 4%であった。

<u>安全性の結果：</u>

本試験では死亡が認められなかった。Part 3 で重篤な有害事象である「黄斑円孔」により 1 名、有害事象である「血圧上昇」により 1 名がそれぞれ試験を中止した。両事象は治験薬と関連なしと判定された。全体として、有害事象が発現した被験者の割合は Part 3（71%）の方が他の Part よりも高く、Part 3 で最も多く認められた有害事象は「便秘」、「頭痛」及び「傾眠」であった。これらの事象は、治験責任医師によりダニコパンとの因果関係が否定できないと判定された。Part 1 及び 2 では、有害事象が発現した被験者の割合は Part 3 に比べ著しく低く（それぞれ 8%及び 25%）、事象はすべてダニコパンとおそらく関連なし又は関連なしと判定された。すべての Part で認められた有害事象の大部分は重症度が軽度であった。
その他の安全性評価（バイタルサイン、ECG、臨床検査値又は身体検査）で注目すべき結果は認められなかった。

<u>結論：</u>

薬物動態：

Part 1：

- R-ワルファリン及び S-ワルファリンの AUC（AUC_t 及び AUC_∞）及び C_{max} は、ダニコパン+ワルファリン併用投与とワルファリン単剤投与で同程度であった（GMR に基づくと、AUC 及び C_{max} の差は R-ワルファリンで約 6%未満、S-ワルファリンで約 14%未

満)。R-ワルファリン及びS-ワルファリンの t_{max} に関して、ダニコパン＋ワルファリン併用投与とワルファリン単剤投与の差は統計学的に有意ではなかった。

- ダニコパン反復投与時のダニコパンの C_{max} 及び AUC_{8h} は、ワルファリン単回投与によりそれぞれ約19%及び約17%低下した。血漿中ダニコパンの t_{max} に関して、ダニコパン＋ワルファリン併用投与とダニコパン単剤投与の差は統計学的に有意ではなかった。

Part 2：

- ブプロピオンのAUC（AUC_t 及び AUC_∞）及び C_{max} は、ダニコパン+ブプロピオン併用投与とブプロピオン単剤投与で同程度であった（GMRに基づくと、AUC及び C_{max} は、ブプロピオン単剤投与と比較してダニコパン+ブプロピオン併用投与で比較的小さな増加を示した［AUCで約12%、C_{max} で約5%］）。ヒドロキシブプロピオンのAUC及び C_{max} は、ダニコパン＋ブプロピオン併用投与とブプロピオン単剤投与で同程度であった（ブプロピオン単剤投与と比較してダニコパン ＋ ブプロピオン併用投与で小さな減少を示した［AUCで約3%、C_{max} で約7%］）。
- ダニコパン反復投与時のダニコパンの C_{max} 及び AUC_{8h} は、ブプロピオン単回投与により約12%～14%低下した。血漿中ダニコパンの t_{max} に関して、ダニコパン ＋ ブプロピオン併用投与とダニコパン単剤投与の差は統計学的に有意ではなかった。

Part 3：

- EE/NETのAUC（AUC_t 及び AUC_∞）及び C_{max} は、ダニコパン＋EE/NET併用投与の方がEE/NET単剤投与より高かった（GMRに基づくと、AUC及び C_{max} は、EE/NET単剤投与と比較してダニコパン ＋EE/NET併用投与で増加した［EEで約7%～30%、NETで約13%～14%］）。EEの t_{max} に関して、ダニコパン ＋EE/NET併用投与とEE/NET単剤投与の差は統計学的に有意ではなかった。これに対し、NETの t_{max} に関して、ダニコパン ＋EE/NET併用投与（t_{max}：3.08時間）とEE/NET単剤投与（t_{max}：2.25時間）の差は統計学的に有意であったが、臨床的に重要ではない可能性がある。
- ダニコパン反復投与時のダニコパンの AUC_{8h} 及び C_{max} は、EE/NET単回投与によりそれぞれ、約17%及び約14%低下した。

薬力学的作用：

Part 1：

- ダニコパンTID投与後のワルファリン投与は、ワルファリンのみの投与と比べ、ワルファリンのPD（INR AUC_{168h} 及び INR_{max}）に影響を与えなかった。

安全性：

- 健康被験者にワルファリン、ブプロピオン塩酸塩又はEE/NETを併用したときのダニコパンの反復経口投与は安全であり、忍容性はおおむね良好と考えられた。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

13 第 1 相試験【ALXN2040-HV-101】（海外）

1.1 試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ALXN2040-HV-101】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【治験実施計画書番号：ALXN2040-HV-101】

治験の標題： 日本人を対象に、高脂肪食摂取後及び絶食下でダニコパン錠を経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 1 相試験	
治験実施計画書番号：ALXN2040-HV-101	
治験実施施設：1 施設	
治験期間： 最初の被験者の同意日：2020 年 8 月 17 日 最後の被験者の最終観察日：2020 年 9 月 28 日	**開発段階：**第 1 相
目的： **主要目的：** • 日本人を対象に、高脂肪食摂取後及び絶食下で単回経口投与したときのダニコパン（別称：ACH-0144471）の安全性及び忍容性を評価する。 • 日本人を対象に、高脂肪食摂取後及び絶食下で単回経口投与したときのダニコパンの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。 • 日本人を対象に、高脂肪食摂取後で単回経口投与したときのダニコパンの用量比例性を評価する。 **副次目的：** • 日本人を対象に、高脂肪食摂取後及び絶食下で単回経口投与したときのダニコパンの薬力学的作用（PD）プロファイルを評価する。	
方法： 本試験は、非盲検、ランダム化試験である。ダニコパンの初回投与前に最長 28 日間のスクリーニングを実施し、健康な日本人を登録した。投与期は 3 期で構成され、被験者 9 名に対して各投与期の Day 1 に用量 200 mg で絶食下単回経口投与、用量 200 mg で高脂肪食摂取後単回経口投与、又は用量 400 mg で高脂肪食摂取後単回経口投与した。各被験者に対して各投与期で治験薬を 1 回ずつ投与し、投与順序はランダム化スケジュールに従った。PK 及び PD 解析用の血液試料は、ダニコパン投与前及びダニコパン投与後 72 時間にわたり採取した。各投与間には 7 日間以上の休薬期間を設け、治験薬の最終投与後から最長 12 日間の追跡評価を実施した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：9 名、解析時：9 名	
診断及び組入れ基準： ［選択基準］ 以下の基準をすべて満たす被験者を本試験の組入れ対象とした。 **年齢** 1. 同意取得時に、18 歳以上 55 歳以下であった者。	

被験者のタイプ

2. 以下の定義を満たした日系人：
   - 日系一世（両親及び両祖父母が日本人）である。
   - 日本で生まれ、日本以外の国で 10 年を超えて住んだことがない。
   - 食事を含むライフスタイルが日本を離れてからも大きく変わらない。
3. 日本語及び／又は英語の会話、読み書き、理解ができる者。
4. 病歴、身体検査の結果、スクリーニング時の臨床検査プロファイル、バイタルサイン又は心電図（ECG）で臨床的に重要な所見がないと治験責任医師（又は委任された者）が判断した医学的に健康な者。
5. スクリーニング時又は初回入院時に、臨床検査結果が以下の基準値範囲内である者：
   - アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）以下。
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN 以下。
   - アルカリホスファターゼが ULN 以下。
   - 総ビリルビンが ULN 以下。
   - 好中球絶対数が基準値下限（LLN）以上。
   - ヘモグロビンが LLN 以上。
   - 血清クレアチニンが ULN 以下。
   - 凝固プロファイル（血小板数が LLN 以上、活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN 以下、国際標準比が ULN の基準値以下［1.3 以下］、又はプロトロンビン時間が ULN 以下）。
   - クレアチニンクリアランスが 90 mL／分以上（Cockcroft-Gault の式による）。
6. スクリーニング時及び Period 1 の治験薬投与前に、以下のすべての基準に該当し、臨床的に重要な ECG 所見がなく、その既往歴もないと治験責任医師が判断した者。
   - 正常洞調律（50～100 回／分）。
   - QTcF 間隔が男性の場合 450 msec 未満、女性の場合 460 msec 未満。
   - QRS 間隔が 110 msec 以下（110 msec を超える場合、用手法での再判読により結果を確認する）。
   - PR 間隔が 120 msec 超 220 msec 未満。

体重

7. スクリーニング時に体格指数が 18.0～32.0 kg/m^2 かつ体重が 50.0 kg 以上である者。

性別

8. 男性又は女性

   地域の規制に従った避妊法を用いる。

   a. 男性

   投与期間中及び最終投与後 90 日間以上、以下に同意する者を組み入れる。
   - 精子の提供を控える。

   かつ以下のいずれかに同意する：
   - 好ましい通常のライフスタイルとして異性との性交渉を継続的に控える（長期的で継続的な禁欲）。
   - 後述する避妊法／バリア避妊具を使用する。
   - 妊娠の可能性がある非妊娠女性（治験実施計画書 ALXN2040-HV-101 の 10.4.2 項）と

の性交渉時に男性用コンドームを使用する。

b. 女性

妊娠中又は授乳中でないことに加え、次の条件のうち 1 つ以上を満たす者を組み入れる。

- 妊娠可能な女性ではない。
  又は
- 妊娠可能な女性は、投与期間中及び最終投与後 30 日間以上は非常に効果的な避妊法を使用する。この場合、治験責任医師は避妊法の効果を治験薬初回投与時に評価しなければならない。
- 妊娠可能な女性は、非常に感度の高い妊娠検査をスクリーニング時（血清）及び治験薬初回投与前 1 日以内（血清又は尿。地域の規制に従う）に受け、その結果が陰性である。
  尿妊娠検査で陰性が確認できなかった場合（あいまいな結果等）、血清妊娠検査を実施し、血清妊娠検査の結果が陽性であれば被験者を除外する。
  治験薬投与中及び投与後、追加の妊娠検査が必要となる場合がある。

妊娠が早期に検出されなかった女性が組み入れられるリスクを減らすために、治験責任医師は被験者の既往歴、月経歴及び近時の性的活動を把握しておく必要がある。

同意説明文書

9. 治験実施計画書に示す手順に沿って、当該治験実施計画書及び同意説明文書に記載された要件及び制限を遵守することに関して署名した同意書を提出する能力がある者。

［除外基準］

以下のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。

病歴

1. 臨床検査結果に、臨床的に重要な正常値からの逸脱があると治験責任医師（又は委任された者）が判断した者。
2. 本試験に関して完了又は参加する能力を制限する可能性がある、試験結果に影響する可能性がある、又は試験参加により被験者にリスクを及ぼす可能性がある、と治験責任医師（又は委任された者）が判断した、医学的、精神医学的状態又は疾患の既往歴を有する者。
3. 治験薬又はその関連化合物に対し、臨床的に重要な過敏性又は特異体質反応の所見又は既往歴がある者。他の薬剤又は食物に対するアレルギーの既往歴は、治験責任医師（又は委任された者）が個別で評価し、試験への参加も治験責任医師（又は委任された者）が決定した。
4. 一般的に使用される抗菌剤（β ラクタム系、ペニシリン系、アミノペニシリン系、フルオロキノロン系［特にシプロフロキサシン等］、セファロスポリン系及びカルバペネム系等）に対する臨床的に重要な過敏性反応の既往歴を有し、そのことが適切な経験的抗生物質療法又は活動性感染の治療を困難にさせると治験責任医師が判断した者。
5. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある第一度近親者がいる者。
6. 治験薬初回投与前 14 日以内の発熱性疾患の既往歴又は他の感染症が確認された者。
7. 治験薬初回投与前 4 週間以内に大手術を受けた者。
8. 経口投与薬の吸収又は排泄を変える可能性のある治療（胃又は腸の手術又は切除、経頸静脈性肝内門脈体循環短絡術、及び外科的シャント等）を受けたことがある者。虫垂切除、胆嚢

摘出及びヘルニア修復術は合併症と関連しない場合、許容した。

9. 肝胆汁性胆汁うっ滞の所見又は既往歴がある者。
10. ジルベール症候群の診断結果又は既往歴があると治験責任医師（又は委任された者）が判断した者。
11. 重要な複数の及び／又は重度のアレルギー（薬剤、ラテックス、バンドエイド、絆創膏、医療テープ等）の既往歴を有する者、又は処方薬若しくは非処方薬に対するアナフィラキシー反応若しくは重要な不耐容性を示した者。
12. 悪性腫瘍（治療が成功した／完全に治療した基底細胞がんは除く）の病歴又は既往歴を有する者。

前治療／併用療法

13. 治験実施計画書に示す薬剤の使用を控えることができない者、又はそれらの薬剤を使用すると予想される者。
14. 治験薬初回投与前 30 日以内にワクチン接種を受けた者。
15. 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内に血液製剤を投与された者。

過去／現在の臨床試験の経験

16. 他の治験薬の臨床試験に参加し、その治験薬の投与から本治験薬投与開始までに 30 日間又はその治験薬の半減期の 5 倍の期間（どちらか長い方）が経過していない者。

診断評価

17. スクリーニング時又は治験薬初回投与前に体温が 38°C 以上であった者。
18. スクリーニング時、座位での血圧が 90/40 mmHg 未満又は 140/90 mmHg を超えた者。
19. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）（HIV-1 及び HIV-2 抗体）、B 型肝炎ウイルス及び／又は C 型肝炎ウイルスの検査で陽性であった者。
20. 病歴、身体検査結果又は診断検査結果に急性又は慢性肝疾患のエビデンスが認められる者。

その他の除外基準

21. 現在、喫煙者（治験薬初回投与前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者）、又はスクリーニング時にコチニン検査で陽性であった者。
22. ラクトース不耐症である者。
23. スクリーニング前 6 ヵ月以内で 1 日平均 3 杯以上のコーヒー若しくはその他のカフェイン含有飲料、又は 1 日平均 3 缶以上のコーラを摂取していた者。
24. 治験薬初回投与前の 3 ヵ月間に全血を献血した者、又は治験薬初回投与前の 30 日間に血漿を献血した者。
25. スクリーニング時又は Period 1 の Day −1 で薬物乱用検査の結果が陽性であった者。
26. スクリーニング時又は Period 1 の Day −1 でアルコール検査の結果が陽性であった者。
27. 治験薬初回投与前 2 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の病歴又は既往歴がある者。
28. 治験薬初回投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内での 2 drinks／日（1 drink はワイン 150 mL［5 オンス］、ビール 360 mL［12 オンス］又は強い酒類 45 mL［1.5 オンス］）を超える日常的なアルコール摂取の既往歴がある者。
29. スクリーニング時又は Period 1 の Day −1 に、末梢静脈路確保が困難であると判明した者。
30. スクリーニング時又は Period 1 の Day −1 で妊娠検査の結果が陽性であった若しくは授乳していた女性、又は妊娠を予定していた女性（スクリーニング前 5 ヵ月以内）。

治験薬、用法・用量：

本試験ではダニコパン 100 mg 錠（batch number/lot number：Lot [redacted]）のみを使用した。ランダム化された投与順序に従ってダニコパンを 3 回単回経口投与（用量 200 mg で絶食下、用量 200 mg で高脂肪食摂取後、及び用量 400 mg で高脂肪食摂取後）した。

治療期間：

治験薬を計 3 回単回投与し、各投与間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。

評価項目：

主要評価項目：

- 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、身体検査、バイタルサイン、ECG、臨床検査値
- ダニコパンの時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積（AUC_t）、時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_∞）、時間 0 から投与 12 時間後までの濃度時間曲線下面積（AUC_{12h}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間、全身クリアランス、経口投与時の終末相のみかけの分布容積及び消失半減期

副次評価項目：

- 補体第二経路活性及び Bb 濃度

統計手法：

- 有害事象及びその他の安全性評価項目の結果の要約統計量を示した（有害事象、重篤な有害事象、有害事象の所見は被験者数及び発現割合を示し、臨床検査、バイタルサイン及び ECG は測定値及びベースラインからの変化量を示した）。
- PK 解析はすべてノンコンパートメントモデルを用いて実施した。各 PK パラメータの算出法の詳細は統計解析計画書に記載した。
- PK パラメータは自然対数変換し、これを応答変数とした。対数変換し、用量（200 mg）で標準化した PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）を用いて、用量比例性を評価した。対数変換した PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の用量比例性（高脂肪食摂取後の用量 200 mg と 400 mg）は、線形混合モデルを用いて評価した。
- 補体第二経路活性及び Bb 濃度の要約統計量を示した（補体第二経路活性及び Bb 濃度、ベースラインから各評価時点までの補体第二経路活性及び Bb 濃度の変化量、補体第二経路活性の最大阻害及び Bb 濃度の最大低下、補体第二経路活性の最大阻害到達時間、並びに補体第二経路活性阻害が 90%を超えた期間）。

結果の要約：

人口統計学的及び他の基準値の特性：

9 名全員が健康な日本人であり、年齢は 21～36 歳で、男性 4 名、女性 5 名であった。

曝露：

すべての被験者に対して、計画どおり治験薬を 3 回投与し、投与順序は規定のスケジュールに従った。

有効性の結果：

該当なし

薬物動態の結果：

日本人集団に対するダニコパンの推奨用量を検討し、臨床開発を進めることを目的として、本試験の PK データ（用量 200 mg で絶食下投与時及び用量 200 mg で高脂肪食摂取後投与時）を、外

国人集団を対象とした過去のデータ（ACH471-016 試験）と比較した。絶食下投与での日本人の C_{max} の平均値は、外国人集団と比べて約 35%高かったが、AUC は両集団間で差は認められなかった。また、高脂肪食摂取後の両集団間で曝露量に差は認められなかった。以上から、ダニコパンの PK は日本人集団と外国人集団で臨床的に重要な差はないことが示された。

日本人集団に用量 200 mg で高脂肪食摂取後投与したときの曝露量は、絶食下投与と比べて高いと考えられ、外国人集団にダニコパンを投与した他の試験の結果と同様であった。血漿中ダニコパンの PK パラメータは、高脂肪食摂取後の用量 200 mg 及び 400 mg で用量比例性が認められ、外国人集団にダニコパンを単回及び反復投与した他の臨床試験の結果と同様であった。

薬力学的作用の結果：

各投与法での補体第二経路活性の最大阻害到達時間の平均値は、ダニコパン投与後から約 2 時間（絶食下投与の用量 200 mg）～3 時間（高脂肪食摂取後投与の用量 200 mg）であった。Bb 濃度の最大低下はすべての投与法で約 60%であった。

安全性の結果：

ダニコパンの忍容性は良好であり、全体で有害事象は 9 名中 3 名（33.3%）に発現し、「錯感覚」（絶食下ダニコパン 200 mg、1/9 名［11.1%］）、「カテーテル留置部位関連反応」（高脂肪食摂取後ダニコパン 200 mg、1/9 名［11.1%］）、「腹部不快感」（高脂肪食摂取後ダニコパン 400 mg、1/9 名［11.1%］）が各 1 名（各 1 件）に発現し、いずれも軽度であった。ダニコパンとの関連性が否定できない有害事象は「腹部不快感」（高脂肪食摂取後ダニコパン 400 mg、1/9 名［11.1%］）の 1 件のみであった。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、ECG／バイタルサインのベースラインからの変化量、有害事象で、3 投与法で臨床的に重要な差は認められなかった。

結論：

日本人集団と外国人集団との間で、ダニコパンの総曝露量に差はなく、ダニコパンの PK パラメータにも臨床的に重要な差は認められなかった。本試験では、食事の影響（ダニコパンの曝露量は、高脂肪食摂取後投与時の方が絶食下投与時と比べて高かった）に加え、高脂肪食摂取後投与でのダニコパンの PK パラメータに用量比例性が示され、外国人集団にダニコパンを投与した他の試験の結果と同様であった。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	200 mg fasting (N=9) n (%)	e	200 mg fed (N=9) n (%)	e	400 mg fed (N=9) n (%)	e	Overall (N=9) n (%)	e
Participants with at least one TEAE	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1	3 (33.3)	3
胃腸障害	0	0	0	0	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1
腹部不快感	0	0	0	0	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (11.1)	1
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (11.1)	1
神経系障害	1 (11.1)	1	0	0	0	0	1 (11.1)	1
錯感覚	1 (11.1)	1	0	0	0	0	1 (11.1)	1

Note: Percentages are calculated as n/N*100, e= Number of events.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Event;
Note: Treatment-emergent Adverse Events are defined as AEs which commence on or after first study drug administration, or those that first occur before first study drug administration but worsen in frequency or severity after first study drug administration.
Adverse events are coded using MedDRA version 23.1.
If a participant experienced more than one event in a given category, then that participant is counted only once in that category but all occurrence of events will be counted in the number of events (e).
Table will be ordered alphabetically by SOC and then by descending frequency of PT of overall number of participants within a SOC. If frequency of overall number of participants are same within SOC, descending frequency of overall events will be followed.
Source: Listing 16.2.7.1
Program: T14_03_01_02.sas

Date generated: [redacted]20[redacted] 09:46

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	200 mg fasting (N=9) n (%)	e	200 mg fed (N=9) n (%)	e	400 mg fed (N=9) n (%)	e	Overall (N=9) n (%)	e
Participants with at least one Treatment-Related TEAE	0	0	0	0	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1
胃腸障害	0	0	0	0	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1
腹部不快感	0	0	0	0	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1

Note: Percentages are calculated as n/N*100, e= Number of events.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Event;
Note: Treatment-emergent Adverse Events are defined as AEs which commence on or after first study drug administration, or those that first occur before first study drug administration but worsen in frequency or severity after first study drug administration.
Adverse events are coded using MedDRA version 23.1.
If a participant experienced more than one event in a given category, then that participant is counted only once in that category but all occurrence of events will be counted in the number of events (e).
Table will be ordered alphabetically by SOC and then by descending frequency of PT of overall number of participants within a SOC. If frequency of overall number of participants are same within SOC, descending frequency of overall events will be followed.
Source: Listing 16.2.7.1
Program: T14_03_01_04.sas
Date generated: [redacted]20[redacted] 09:47

14 第 1 相試験【ALXN2040-HV-119】（海外）

1.1 試験の概要

海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ALXN2040-HV-119】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【治験実施計画書番号：ALXN2040-HV-119】

治験の標題： 健康成人を対象にダニコパンの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する 2 Part、非盲検、ランダム化、単回投与、3 期クロスオーバー第 1 相試験	
治験実施計画書番号：ALXN2040-HV-119	
治験実施施設：1 施設	
治験期間： スクリーニング開始日：2020 年 10 月 20 日 最後の被験者の最終観察日：2020 年 12 月 7 日	**開発段階：**第 1 相
目的： **主要目的：** **Part 1（PIC 1 製剤）** • 中脂肪食摂取後に健康成人に単回経口投与したときのダニコパン（別称：ACH-0144471）錠剤（以下、錠剤）に対するダニコパンのプロトタイプ粉末入りカプセル（PIC）1 製剤（以下、PIC 1 製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 • 健康成人に単回投与したときの PIC 1 製剤の薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価する。 **Part 2（PIC 2 製剤）** • 中脂肪食摂取後に健康成人に単回経口投与したときの錠剤に対するダニコパンの PIC 2 製剤（以下、PIC 2 製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 • 健康成人に単回投与したときの PIC 2 製剤の PK に対する食事の影響を評価する。 **副次目的：** **Part 1（PIC 1 製剤）** • 中脂肪食摂取後に健康成人に単回経口投与したときの 2 種類のダニコパン製剤（PIC 1 製剤及び錠剤）の安全性及び忍容性を評価する。 • 空腹時に健康成人に単回経口投与したときの PIC 1 製剤の安全性及び忍容性を評価する。 **Part 2（PIC 2 製剤）** • 中脂肪食摂取後に健康成人に単回経口投与したときの 2 種類のダニコパン製剤（PIC 2 製剤及び錠剤）の安全性及び忍容性を評価する。 • 空腹時に健康成人に単回経口投与したときの PIC 2 製剤の安全性及び忍容性を評価する。	
方法： 健康成人を対象にダニコパンの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する 2 part、非盲検、ランダム化、単回投与、3 群、3 期クロスオーバー試験である。 **Part 1** 被験者は各投与期の Day 1 に、中脂肪食摂取後に PIC 1 製剤（投与 A）、空腹時に PIC 1 製剤（投与 B）又は中脂肪食摂取後に錠剤（投与 C）のいずれかが単回経口投与された。被験者は 3 群に	

1:1:1 の比でランダムに割り付けられ、各群の投与順（ABC、BCA 又は CAB）に従い投与 A、投与 B 又は投与 C が行われた。PK 解析用の血液試料は、ダニコパン投与前及びダニコパン投与後 72 時間にわたって採取した。

Part 2

被験者は各投与期の Day 1 に、中脂肪食摂取後に PIC 2 製剤（投与 D）、空腹時に PIC 2 製剤（投与 E）又は錠剤（投与 F）のいずれかが単回経口投与された。被験者は 3 群に 1:1:1 の割合でランダムに割り付けられ、各群の投与順（DEF、EFD 又は FDE）に従い投与 D、投与 E 又は投与 F が行われた。PK 解析用の血液試料は、ダニコパン投与前及びダニコパン投与後 72 時間にわたって採取した。

Part 1 及び 2

各投与間に 5 日間以上の休薬期間を設けた。安全性は試験期間全体で評価した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：24 名、解析時：24 名（登録され、治験薬の投与を完了した［Part 1 及び 2：各 12 名］）

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

以下の基準をすべて満たす被験者を本試験の組入れ対象とした。

1. スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下の成人男性及び成人女性。
2. 病歴、身体検査の結果、スクリーニング時の臨床検査プロファイル、バイタルサイン又は心電図（ECG）に臨床的に重要な所見がないと治験責任医師（又は委任された者）が判断した、医学的に健康な者。
3. スクリーニング時に体格指数が 18.0～32.0 kg/m^2 かつ体重が 50.0 kg 以上である者。
4. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時から追跡調査の最終来院後 30 日まで男性パートナーとの性交渉を控える、又は性交渉時に非常に効果的な避妊法を使用することに同意する者。妊娠の可能性がない女性の場合、避妊法を使用する必要はない。
5. 不妊手術を受けていない男性の場合、Period 1 の Day −1 から治験薬最終投与後 90 日まで、妊娠の可能性がある非妊娠パートナーとの性交渉を控えること又は性的な活動を行う場合には非常に効果的な避妊法を使用することに同意する者。男性被験者では、Period 1 の Day −1 から治験薬最終投与後 90 日まで、精子を提供しないこと及び妊娠の可能性がある非妊娠パートナーと性的な活動を行う場合にはコンドームを使用することに同意する者。
6. 同意説明文書を理解し、これに署名する意思がある者。

［除外基準］

以下のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。

1. 臨床検査結果に、臨床的に重要な正常値からの逸脱があると治験責任医師（又は委任された者）が判断した者。
2. 本試験に関して完了あるいは参加する能力を制限する可能性がある、試験結果に影響する可能性がある、又は試験参加により被験者にリスクを及ぼす可能性がある、と治験責任医師（又は委任された者）が判断した、医学的、精神医学的状態又は疾患の既往歴を有する者。
3. 初回投与前 2 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴又は病歴がある者。
4. 治験薬又はその関連化合物に対し、臨床的に重要な過敏性又は特異体質反応の既往歴又は病歴がある者。他の薬剤又は食物に対するアレルギーの既往歴は、治験責任医師（又は委任さ

れた者）が個別で評価し、試験への参加も治験責任医師（又は委任された者）が決定した。
5. 一般的に使用される抗菌剤（β ラクタム系、ペニシリン系、アミノペニシリン系、フルオロキノロン系［特にシプロフロキサシン等］、セファロスポリン系及びカルバペネム系等）に対する臨床的に重要な過敏性反応の既往歴を有し、そのことが適切な経験的抗生物質療法又は活動性感染の治療を困難にさせると治験責任医師が判断した者。
6. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある第一度近親者がいる者。
7. 治験薬初回投与前 14 日以内での発熱性疾患の既往歴又は他の感染症が確認された者。
8. 経口投与薬の吸収又は排泄を変える可能性のある治療（胃又は腸の手術又は切除、肝内門脈体循環短絡術、及び外科的シャント等）を受けたことがある者。虫垂切除、胆嚢摘出及びヘルニア修復術は合併症と関連しない場合、許容した。
9. 肝胆汁性胆汁うっ滞の所見又は既往歴がある者。
10. ジルベール症候群の診断結果又は既往歴があると、入院前に治験責任医師（又は委任された者）が判断した者。
11. 重要な複数の及び／又は重度のアレルギー（薬剤、ラテックス等）の既往歴を有する者、又は処方薬若しくは非処方薬に対するアナフィラキシー反応若しくは重要な不耐容性を示した者。
12. 現在、喫煙者（治験薬初回投与前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者）、又はスクリーニング時にコチニン検査で陽性であった者。
13. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）（HIV-1 及び HIV-2 抗体）、B 型肝炎表面抗原及び／又は C 型肝炎ウイルス抗体の検査で陽性であった者。
14. スクリーニング時又は治験薬初回投与前に体温が 38°C 以上であった者。
15. スクーリング時に、QTcF 間隔が 450 msec 超（男性）若しくは 460 msec 超（女性）であった者、又は臨床的に重要な ECG 所見があると治験責任医師（又は委任された者）が判断した者。
16. 病歴、身体検査結果又は診断検査結果に急性又は慢性肝疾患のエビデンスが認められる者。
17. ラクトース不耐症である者。
18. スクリーニング時又は入院時の臨床検査結果（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査等）で、以下に示す基準範囲外の数値が認められた者：
    - アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）を超える。
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN を超える。
    - アルカリホスファターゼが ULN を超える。
    - 総ビリルビンが ULN を超える。
    - 好中球絶対数が基準値下限（LLN）未満。
    - ヘモグロビンが LLN 未満。
    - 血清クレアチニンが ULN を超える。
    - 凝固異常プロファイル（血小板数が LLN 未満、活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN を超える、国際標準比が ULN［1.3］を超える又はプロトロンビン時間が ULN を超える）。
    - クレアチニンクリアランスが 90 mL／分未満（Cockcroft-Gault 式）。
19. 治験薬初回投与前 4 週間以内に大手術を受けた者。

20. 他の治験薬の臨床試験に参加し、本治験薬投与開始までに 30 日間又は他の治験薬の半減期の 5 倍の期間（どちらか長い方）を経過していない者。
21. スクリーニング前 6 ヵ月以内で 1 日平均 3 杯以上のコーヒー若しくはその他のカフェイン含有飲料、又は 1 日平均 3 缶以上のコーラを摂取していた者。
22. 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に全血を献血した者、又は治験薬初回投与前 30 日以内に血漿を献血した者。
23. 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内に血液製剤を投与された者。
24. 治験薬初回投与前 30 日以内にワクチン接種を受けた者。
25. 悪性腫瘍（治療が成功した／完全に治療した基底細胞がんは除く）の病歴又は既往歴を有する者。
26. スクリーニング時又は入院時に薬物乱用検査の結果が陽性であった者。
27. スクリーニング時又は入院時にアルコール検査の結果が陽性であった者。
28. 治験薬初回投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内での 2 drinks／日（1 drink はワイン 150 mL［5 オンス］、ビール 360 mL［12 オンス］又は強い酒類 45 mL［1.5 オンス］）を超える日常的なアルコール摂取の既往歴がある者。
29. スクリーニング時又は入院時に、末梢静脈路確保が困難であると判明した者。
30. 治験実施計画書に示す薬剤の使用を控えることができない者、又はそれらの薬剤を使用すると予想される者。
31. スクリーニング時、座位での血圧が 90/40 mmHg 未満又は 140/90 mmHg を超えた者。
32. 妊娠検査で陽性だった又は授乳中の女性。

治験薬、用法・用量：

Part 1

投与 A：Day 1 の中脂肪食摂取開始 30 分後にダニコパン（200 mg：1 × PIC 1 製剤 200 mg）を経口投与

投与 B：Day 1 に空腹時にダニコパン（200 mg、1 × PIC 1 製剤 200 mg）を経口投与

投与 C：Day 1 の中脂肪食摂取開始 30 分後にダニコパン（200 mg、2 ×錠剤 100 mg）を経口投与

Part 2

投与 D：Day 1 の中脂肪食摂取開始 30 分後にダニコパン（200 mg、1 ×PIC 2 製剤 200 mg）を経口投与

投与 E：Day 1 に空腹時にダニコパン（200 mg、1 × PIC 2 製剤 200 mg）を経口投与

投与 F：Day 1 の中脂肪食摂取開始 30 分後にダニコパン（200 mg、2 ×錠剤 100 mg）を経口投与

治療期間：

登録／スクリーニング期間（計画時）：Day −28 から Day −1 まで

入院期間：約 14 日間（Period 1 の Day −1 から Period 3 の Day 4 まで）

休薬期間：各投与間に 5 日間以上

追跡期間：Period 3 の投与後 10 日間（± 2 日間）

試験実施期間（スクリーニング期間から追跡期間まで）（計画時）：約 48 日（± 2 日間）

評価項目：

主要評価項目：

Part 1（PIC 1 製剤）

- 中脂肪食摂取後に投与したときの血漿中ダニコパン（PIC 1 製剤及び錠剤）の PK パラメータ（時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点［t］までの濃度時間曲線下面積［AUC_t］、時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積［AUC_∞］、最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］、消失速度定数［K_{el}］、消失半減期［$t_{1/2}$］、全身クリアランス［CL/F］及び経口投与時の終末相のみかけの分布容積［Vz/F］）
- 中脂肪食摂取後及び空腹時に投与したときの血漿中ダニコパン（PIC 1 製剤）の PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、T_{max}、K_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F）

Part 2（PIC 2 製剤）

- 中脂肪食摂取後に投与したときの血漿中ダニコパン（PIC 2 製剤及び錠剤）の PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、T_{max}、K_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F）
- 中脂肪食摂取後及び空腹時に投与したときの血漿中ダニコパン（PIC 2 製剤）の PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、T_{max}、K_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F）

副次評価項目：

Part 1（PIC 1 製剤）

- 中脂肪食摂取後に投与したダニコパン（PIC 1 製剤及び錠剤）の安全性（有害事象、重篤な有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG 及び身体検査の所見）
- 空腹時に投与したダニコパン（PIC 1 製剤）の安全性（有害事象、重篤な有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG 及び身体検査の所見）

Part 2（PIC 2 製剤）

- 中脂肪食摂取後に投与したダニコパン（PIC 2 製剤及び錠剤）の安全性（有害事象、重篤な有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG 及び身体検査の所見）
- 空腹時に投与したダニコパン（PIC 2 製剤）の安全性（有害事象、重篤な有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG 及び身体検査の所見）

統計手法：

主要評価項目：

Part 1（PIC 1 製剤）

- 錠剤に対する PIC 1 製剤の相対的バイオアベイラビリティの評価（対数変換した C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の分散分析［ANOVA］）
- 空腹時投与に対する中脂肪食摂取後投与の PIC 1 製剤の相対的バイオアベイラビリティの評価（対数変換した C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の ANOVA）

Part 2（PIC 2 製剤）

- 錠剤に対する PIC 2 製剤の相対的バイオアベイラビリティの評価（対数変換した C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の ANOVA）
- 空腹時投与に対する中脂肪食摂取後投与の PIC 2 製剤の相対的バイオアベイラビリティの評価（対数変換した C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の ANOVA）

副次評価項目：

Part 1（PIC 1 製剤）

- 中脂肪食摂取後に投与したダニコパン（PIC 1 製剤及び錠剤）の安全性（一覧表、必要に応じて記述統計で要約）
- 空腹時に投与したダニコパン（PIC 1 製剤）の安全性（一覧表、必要に応じて記述統計で要約）

Part 2（PIC 2 製剤）

- 中脂肪食摂取後に投与したダニコパン（PIC 2 製剤及び錠剤）の安全性（一覧表、必要に応じて記述統計で要約）
- 空腹時に投与したダニコパン（PIC 2 製剤）の安全性（一覧表、必要に応じて記述統計で要約）

結果の要約：

人口統計学的及び基準値の特性：

Part 1

登録被験者は 12 名で、女性 9 名（75%）、男性 3 名（25%）であった。12 名全員が白人であり、ヒスパニック／ラテン系 11 名（92%）、非ヒスパニック／ラテン系 1 名（8%）であった。年齢の平均値は 39.6 歳、体格指数の平均値は 29.6 kg/m^2 であった。

Part 2

登録被験者は 12 名で、女性 8 名（67%）、男性 4 名（33%）であった。12 名全員が白人かつヒスパニック／ラテン系であった。年齢の平均値は 36.0 歳、体格指数の平均値は 27.9 kg/m^2 であった。

曝露：

登録被験者は計 24 名（Part 1 及び 2 で各 12 名）であり、全被験者が治験実施計画書に基づき治験薬の投与を完了した。

薬物動態の結果：

Part 1

中脂肪食摂取後にダニコパン 200 mg を単回投与したとき、PIC 1 製剤と錠剤で血漿中ダニコパンの AUC（AUC_t 及び AUC_∞）は同程度であったが、PIC 1 製剤では錠剤と比べて C_{max} は約 25%低下し、T_{max} の中央値は約 3 時間遅延した。

PIC 1 製剤 200 mg を単回投与したとき、中脂肪食摂取後と空腹時で血漿中ダニコパンの AUC に顕著な差は認められなかったが、中脂肪食摂取後では空腹時と比べて C_{max} は約 40%低下し、T_{max} の中央値は約 4 時間遅延した。Part 1 の各投与法では $t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F に顕著な差は認められなかった。

Part 2

中脂肪食摂取後にダニコパン 200 mg を単回投与したとき、PIC 2 製剤では錠剤と比べて血漿中ダニコパンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 10%～11%及び約 33%低下し、T_{max} の中央値は約 3.5 時間遅延した。PIC 2 製剤と錠剤で $t_{1/2}$ は同程度であったが、PIC 2 製剤では錠剤と比べて CL/F 及び Vz/F は高値であり、中脂肪食摂取後での曝露量（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の被験者間変動も比較的大きかった。

PIC 2 製剤 200 mg を単回投与したとき、中脂肪食摂取後では空腹時と比べて血漿中ダニコパンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 19%及び約 62%低下したことから、PIC 2 製剤では PIC 1 製剤と比べて食事の影響が大きいことが示された。また、中脂肪食摂取後では空腹時と比べて T_{max} の中央値が約 4.25 時間遅延し、統計学的な有意差が認められた。中脂肪食摂取後では空腹時と比べて曝露量の被験者間変動は比較的大きかった。中脂肪食摂取後と空腹時で $t_{1/2}$ は同程度であったが、中脂肪食摂取後では空腹時と比べて CL/F 及び Vz/F は高値であった。

安全性の結果：

Part 1

全体で有害事象は 7 名（58%）に 12 件発現し、この内訳は中脂肪食摂取後又は空腹時に PIC 1 製剤を投与した各 4 名（33%）、中脂肪食摂取後に錠剤を投与した被験者 3 名（25%）であった。発現割合が高かった有害事象は、「頭痛」（4 名、33%）及び「便秘」（3 名、25%）であった。有害事象 12 件のうち 9 件は軽度で残り 3 件は中等度であった。有害事象の 9 件は治験薬と関連なし、残り 3 件（「頭痛」2 件、「無力症」1 件）は治験薬との関連性が否定できないと判断された。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。安全性の評価項目である ECG、バイタルサイン、臨床検査値に注目すべき所見は認められなかった。

Part 2

全体で有害事象は 6 名（50%）に 10 件発現し、この内訳は中脂肪食摂取後に PIC 2 製剤を投与した 4 名（33%）、空腹時に PIC 2 製剤を投与した 2 名（17%）であった。中脂肪食摂取後に錠剤を投与した被験者では有害事象は発現しなかった。発現割合が最も高かった有害事象は「頭痛」（2 名、17%）であった。有害事象 10 件のうち 7 件は軽度で残り 3 件は中等度であった。有害事象の 9 件は治験薬と関連なし、残り 1 件（「頭痛」）は治験薬との関連性が否定できないと判断された。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。安全性の評価項目である ECG、バイタルサイン、臨床検査値に注目すべき所見は認められなかった。

結論：

<u>薬物動態の結論：</u>

Part 1

- 健康成人被験者に中脂肪食摂取後にダニコパン 200 mg を単回投与したとき、PIC 1 製剤と錠剤で血漿中ダニコパンの AUC は同程度であったが、PIC 1 製剤では錠剤と比べて C_{max} は約 25%低下し、T_{max} の中央値は約 3 時間遅延した。
- PIC 1 製剤 200 mg を単回投与したとき、血漿中ダニコパンの C_{max} に対する食事の影響が認められ、C_{max} が約 40%低下し、T_{max} の中央値は中脂肪食摂取後に約 4 時間遅延したが、ダニコパンの曝露量に意義のある影響は認められなかった。

Part 2

- 健康成人被験者に中脂肪食摂取後にダニコパン 200 mg を単回投与したとき、PIC 2 製剤では錠剤と比べてダニコパンの AUC はわずかに低下し（10%～11%）、C_{max} は約 33%低下し、T_{max} は約 3.5 時間遅延した。
- PIC 2 製剤 200 mg を単回投与したとき、血漿中ダニコパンの AUC 及び C_{max} に対する食事の影響が認められ、中脂肪食摂取後では空腹時と比べて AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 19%及び 62%低下し、T_{max} の中央値は約 4.25 時間遅延した。

<u>安全性の結論：</u>

Part 1

- 健康成人被験者に対し、中脂肪食摂取後での 2 種類のダニコパン製剤（PIC 1 製剤及び錠剤）200 mg の単回経口投与は、安全かつ忍容性は良好であると考えられた。
- 健康成人被験者に対し、空腹時でのダニコパン（PIC 1 製剤）200 mg の単回経口投与は、安全かつ忍容性は良好であると考えられた。

Part 2

- 健康成人被験者に対し、中脂肪食摂取後での 2 種類のダニコパン製剤（PIC 2 製剤及び錠剤）200 mg の単回経口投与は、安全かつ忍容性は良好であると考えられた。

• 健康成人被験者に対し、空腹時でのダニコパン（PIC 2 製剤）200 mg の単回経口投与は、安全かつ忍容性は良好であると考えられた。
報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

15 第 2 相試験【ACH471-100】（海外）

1.1 試験の概要

海外で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-100】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 2 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-100】

治験の標題： 未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象にダニコパンの有効性、安全性及び薬物動態を評価する第 2 相オープンラベル proof-of-concept 試験	
治験実施計画書番号：ACH471-100	
治験実施施設： 4 施設	
治験期間： 試験開始日：2017 年 3 月 31 日 最後の患者の最終来院日：2018 年 11 月 14 日	**開発段階：**第 2 相
目的： 主要目的 • 乳酸脱水素酵素（LDH）値の低下を指標として、未治療の PNH 患者に対するダニコパンの 28 日間の経口投与の有効性を評価する。 副次目的 • ヘモグロビン（Hb）値の上昇を指標として、未治療の PNH 患者に対するダニコパンの 28 日間及び 84 日間の経口投与の有効性を評価する。 • 重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の臨床検査値異常、治験薬の投与中止に至った有害事象を評価することにより、未治療の PNH 患者でのダニコパン連日経口投与の安全性及び忍容性を評価する。 • 未治療の PNH 患者でのダニコパンの 28 日間連日経口投与の薬物動態（PK）及び薬力学的作用（PD）プロファイルを評価する。	
方法： 本試験は PNH 患者を対象とした多施設共同オープンラベル proof-of-concept 反復投与試験であり、2 Part で構成された。 Part 1（28 日間）では、開始用量 100 mg 又は 150 mg のダニコパンを 1 日 3 回（TID）投与した。Day 6 及び Day 13 の LDH 値に基づき、それぞれ Day 7 及び Day 14 の 2 時点で用量漸増を行った。用量レベルは 175 mg TID、200 mg TID、又は 250 mg TID に増量可能とした。 個々の患者の Day 20 までのデータの評価に基づき、LDH 低下の基準を満たした患者は、Part 2 で更に最長 8 週間（56 日間）継続した。 投与終了時又は早期中止時に 6 日間にわたって用量を漸減し、最終投与の約 14 日後に最後の追跡調査来院を実施した。	
患者数（計画時及び解析時）： 登録患者数：11 名、投与患者数：10 名、解析対象患者数：10 名	
診断及び組入れ基準： ［選択基準］	

以下の基準をすべて満たす患者を本試験の組入れ対象とした。

1. 試験組入れ時に PNH タイプ III 赤血球及び／又は顆粒球のクローンサイズが 10%以上で、十分な網状赤血球増加（治験責任医師による判定）を伴う貧血（Hb 値が 12 g/dL 未満）を有する未治療の PNH 患者。
2. LDH 値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上。
3. 血小板数が 50,000/μL 以上で、血小板輸血を必要としていない。
4. 髄膜炎菌、インフルエンザ菌及び肺炎球菌に対するワクチン接種の記録がある、又はワクチン接種を受ける意思がある者。
5. 18 歳以上（又は各国の規制要件に基づく最低成人年齢以上）。
6. 妊娠可能な女性患者は、同意取得日から初回投与日（Day 1）まで許容される避妊法を使用すること、及び治験薬の初回投与日から最終投与 30 日後まで極めて有効な避妊法を使用することに同意しなければならない。妊娠可能な女性患者は、スクリーニング期間中の血清妊娠検査が陰性であり、Day 1 の尿妊娠検査が陰性でなければならない。妊娠する可能性がない女性患者は、避妊法を使用する必要はない。
7. 不妊手術を受けていない男性患者は、妊娠可能なパートナーに対し、治験薬の初回投与日から最終投与 90 日後まで効果の高い避妊法を使用することに同意しなければならない。不妊手術を受けた男性は、追加の避妊法を使用する必要はない。男性は、試験期間中及び治験薬の最終投与後 90 日間は、精子を提供しないことに同意しなければならない。
8. 文書による同意取得に応ずる者。
9. 常に移動手段や電話が利用でき、救急医療センターから 1 時間以内の場所に滞在できること。

［除外基準］

以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

1. 主要臓器移植（心臓、肺、腎臓、肝臓等）又は造血幹細胞／骨髄移植の既往歴を有する者。
2. 他の治験薬の投与を受け、試験登録までに 30 日間又は他の治験薬の半減期の 5 倍の期間（どちらか長い方）を経過していない者。
3. 治験薬投与前 75 日以内にエクリズマブの投与歴がある者（用量又は投与間隔は問わない）。
4. 補体欠損症が確認されている、又は疑われる者。
5. 必要とされるワクチン接種のうち 1 種類以上が禁忌である者。
6. Day 1 に活動性細菌感染又は臨床的に重要な活動性ウイルス感染、38°C 超の体温、又はその他の感染の所見が認められた者。若しくは、治験薬初回投与前 14 日以内に発熱性疾患の既往歴を有する者。
7. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある第一度近親者若しくは家族との接触がある者。
8. β-ラクタム系、ペニシリン系、アミノペニシリン系、フルオロキノロン系（特にシプロフロキサシンを含む）、セファロスポリン系、及びカルバペネム系などの一般的に使用される抗菌薬に対して過敏症反応の既往歴があり、経験的な抗生物質療法又は活動性感染症の治療を適切に行うことが困難になると治験責任医師が判断した者。
9. 本試験への参加に不適切と考えられる臨床的に重要な合併症（例えば、患者の状態を悪化させたり、試験中の患者の安全性に影響を及ぼしたり、試験結果に影響する可能性がある合併症）の既往歴又は病歴を有する者。

10. スクリーニング時に以下を含む臨床検査値異常が認められた者。
    - アルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 1.5 倍超
    - 好中球絶対数が 1000/μL 未満
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN を超える
    - その他の臨床的に重要な臨床検査値異常で、本試験に不適格又は患者を過度のリスクにさらすと治験責任医師が判断したもの
11. 妊娠中、授乳中、若しくは試験期間中又は治験薬投与後 90 日以内に妊娠を計画している女性。又は、妊娠中、授乳中、若しくは試験期間中又は治験薬投与後 90 日以内に妊娠を計画している女性パートナーを有する者。
12. 胆汁うっ滞の所見又は既往歴。
13. ジルベール症候群を示唆する既往歴又は家族歴を有する患者は、検査を実施し、UGT1A の遺伝子多型又はミスセンス変異が検出された場合は本試験から除外した。
14. スクリーニング時又は過去にヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎、又は C 型肝炎感染（血清学的検査で抗 HIV-1 抗体陽性、B 型肝炎表面抗原［HbsAg］陽性、又は抗 HCV［C 型肝炎ウイルス］抗体陽性）の所見が認められた者。

治験薬、用法・用量：

ダニコパン錠を経口 TID 投与

50 mg	75 mg	100 mg
[redacted]	[redacted]	[redacted]

治療期間：

Part 1：28 日間、Part 2：56 日間、用量漸減期間：6 日間、安全性追跡調査：14 日間

評価項目：

主要評価項目

- Day 28 時点の LDH 値のベースラインからの変化量

副次評価項目

- Day 28 及び Day 84 時点の Hb 値のベースラインからの変化量
- Day 84 時点の LDH 値のベースラインからの変化量
- 試験期間中の PNH タイプ III 赤血球のクローンサイズ
- 重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の臨床検査値異常、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度により評価した安全性
- 投与から投与間隔終了までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{tau}）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）を含む Day 6、Day 13 及び Day 20 時点の PK パラメータ

統計手法：

患者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を含め、記述統計量を用いて連続データを要約した。カテゴリカルデータは頻度及び割合を示した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 を用いてコード化し、患者数及び件数を示し、治験薬との関連性及び重症度別に解析した。臨床検査値の Grade は有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03 で判定した。濃度-時間データに基づくノンコンパートメント法で血漿中ダニコパンの PK

パラメータを算出し、PK パラメータは用量群別に記述統計量で要約した。試験期間全体で得られたデータに関して患者別の一覧表を作成した。

結果の要約：

人口統計学的特性及びベースライン特性：

人口統計学的特性及びベースライン特性を Table 2 に示す。

曝露：

開始用量が 100 mg TID の 2 名はいずれも Part 1 で 150 mg TID に増量し、Part 2 で 175 mg TID に増量した。開始用量が 150 mg TID の 8 名のうち 2 名は試験期間全体で用量を維持した。残り 6 名は Part 1 で 175 mg TID に増量し、このうち 4 名はその後（Part 1 : 2 名、Part 2 : 2 名）200 mg TID まで増量した。総曝露期間は 41～85 日（中央値：84 日）であり、全体での服薬遵守率の中央値（範囲）は 95.3%～138.4%（中央値：99%）であった。

有効性の結果：

未治療の PNH 患者にダニコパンを 100～200 mg TID の用量範囲で単剤投与したとき、LDH の平均値はベースラインと比べて Day 28（主要評価項目）及び Day 84 で低下した。Hb 濃度の平均値はベースラインと比べて Day 28 及び Day 84 で増加し、網状赤血球数及び総ビリルビンは低下した。

- LDH 値のベースラインから Day 28 までの平均変化量（±SD）は−971.7（±549.76）IU/L、中央値（最小値、最大値）は−878.5（−1756, −184）IU/L であった。
- LDH 値のベースラインから Day 84 までの平均変化量（±SD）は−865.9（±447.86）IU/L、中央値（最小値、最大値）は−901.0（−1357, −181）IU/L であった。
- Hb 値のベースラインからの平均変化量（±SD）は、Day 28 で 1.18（±0.877）g/dL、Day 84 で 1.80（±1.166）g/dL であった。
- PNH タイプ III 赤血球クローンサイズの平均値（±SD）は、Day 28 で 10.7852（±19.89942）%増加、Day 84 で 22.2223（±11.66685）%増加した。
- 網状赤血球数のベースラインからの平均変化量（±SD）は、Day 28 で−83.7（±64.10）10^3/μL、Day 84 で−72.9（±60.82）10^3/μL であった。
- 総ビリルビンのベースラインからの平均変化量（±SD）は、Day 28 で−0.679（±0.6616）mg/dL、Day 84 で−0.870（±0.6406）mg/dL であった。

薬物動態の結果：

ダニコパンの吸収は緩徐であり、全体での用量及び PK 評価日で t_{max} の中央値は 3.17～4.48 時間であった。曝露量パラメータ（C_{max} 及び濃度時間曲線下面積［AUC］）の変動は、中程度から高度の範囲であった。C_{max} の幾何変動係数（CV%）は 9.57%～55.79%であった。時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積（AUC_{8h}）の幾何 CV%は 14.92%～47.16%であり、時間 0 から定量可能最終時点までの濃度時間曲線下面積（AUC_{last}）の幾何 CV%は 15.74%～95.72%であった。

PK パラメータの推定値は用量及び PK 評価日によって変動したが、これは投与患者数が 10 名と少なかったことによる可能性があり、PK の結果の解釈には注意が必要である。

薬力学的作用の結果：
補体 C3 は Day 28 及び Day 84 時点でベースラインから増加した。補体第二経路活性、補体 B 因子 Bb フラグメント（Bb）及び補体古典経路の総活性は、Day 28 及び Day 84 時点でベースラインから減少した。

患者報告アウトカム（PRO）の結果：
Day 28 時点で、10 名全員の Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue（FACIT-Fatigue）スコアの改善が認められた。また、Part 2（Day 84）を完了した患者でも、8 名全員のスコアの改善が認められた。European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30（EORTC-QLQ-C30）では、多くの患者で Day 84 に全般的健康状態／生活の質（QOL）尺度のベースラインからの改善が認められたが、機能尺度と症状尺度／項目には改善が認められなかった。

安全性の結果：
検討した用量でのダニコパンの忍容性は良好であった。有害事象の多くは軽度であり、試験期間中に消失した。死亡は認められなかった。重篤な有害事象が 1 名に 3 件発現し（Grade 4 の「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］増加」、Grade 3 の「ALT 増加」、Grade 3 の「溶血」）、これらの有害事象によって治験薬の投与中止に至った。血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、心電図、バイタルサインで臨床的に重要な変化は認められなかった。有害事象の発現状況の概要を Table 3 に示す。

結論：
- 新規の経口低分子補体 D 因子阻害薬としてのダニコパンの proof-of-concept が実証された。ダニコパンは、PNH 患者の溶血を示す臨床パラメータの改善を示した最初の経口補体阻害薬の 1 つである。
- LDH、Hb、網状赤血球、及びその他の溶血関連の臨床検査マーカーのベースラインからの改善が認められた。
- また、試験期間をとおして FACIT-Fatigue 及び EORTC-QLC-C30 スコアのベースラインからの改善が認められた。
- 全体として、ダニコパンは 100 mg TID～200 mg TID の用量範囲で良好な忍容性を示した。

報告書作成日：
初版：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、改訂第 1.0 版：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

本試験では治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたが、これらの逸脱は本試験の評価に大きな影響を及ぼさないと判断した。

Table 2: 人口統計学的特性及びベースライン特性

	治験薬投与集団 **（N=10）**
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	35.94（13.575）
中央値（最小値、最大値）	32.50（16.9, 62.5）
年齢群：n（%）	
12～17 歳	1（10.0）
18～64 歳	9（90.0）
性別：n（%）	
男性	5（50.0）
女性	5（50.0）
人種：n（%）	
白人	7（70.0）
その他	3（30.0）
民族：n（%）	
ヒスパニック系又はラテン系以外	10（100）
国：n（%）	
ニュージーランド	6（60.0）
イタリア	2（20.0）
英国	1（10.0）
韓国	1（10.0）

Table 3: 有害事象の発現状況の概要

	治験薬投与集団 （N=10）
有害事象[a]が発現した患者数：n（%）	9（90.0）
有害事象の発現件数	38
重篤な有害事象が発現した患者数：n（%）	1（10.0）[b]
治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した患者数：n（%）	1（10.0）
重症度別の有害事象発現患者数：n（%）	
Grade 1	8（80.0）
Grade 2	3（30.0）
Grade 3	1（10.0）[b]
Grade 4	1（10.0）[b]
治験薬との関連性別の有害事象発現患者数：n（%）	
関連あり[c]：	4（40.0）
関連なし：	9（90.0）

[a] 有害事象は、投与前には認められず 6 日間の漸減期間を含む投与期間中に発現、又は投与前の状態と比べて悪化した事象とした。

[b] 患者 002-101 には重篤な有害事象が 3 件発現し（Grade 4 の「AST 増加」、Grade 3 の「ALT 増加」、Grade 3 の「溶血」が各 1 件）、これらの事象により治験薬の減量（漸減）及び投与中止に至った。患者は減量での投与を漸減期間の Day 6 までに完了した。

[c] 「関連あり」は、治験薬と関連がある、おそらくある、あるかもしれないと考えられる有害事象とした。

16 第 2 相試験【ACH471-101】（海外）

1.1 試験の概要

海外で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-101】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 2 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-101】

治験の標題： エクリズマブ単剤投与で効果不十分であった発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象にダニコパン投与を検討するオープンラベル第 2 相試験	
治験実施計画書番号：ACH471-101	
治験実施施設：5 施設	
治験期間： 試験開始日：2018 年 5 月 8 日 中間解析データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2023 年 1 月 5 日	**開発段階：**第 2 相
目的： **主要目的：** • ヘモグロビン（Hb）濃度のベースラインから治験薬投与 24 週時点までの増加量に基づき、ダニコパン＋エクリズマブ併用投与の有効性を評価する。 **副次目的：** • 治験薬の初回投与前 24 週間と比較した投与開始後 24 週間での赤血球成分輸血の単位数の減少量に基づき、ダニコパン＋エクリズマブ併用投与の有効性を評価する。 • 治験薬の投与開始後 24 週間、赤血球成分輸血を回避できた患者の割合に基づき、ダニコパン＋エクリズマブ併用投与の有効性を評価する。 • 乳酸脱水素酵素（LDH）値のベースラインから投与 24 週時点までの変化量に基づき、ダニコパン＋エクリズマブ併用投与の有効性を評価する。 • 重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象に基づき、投与開始後 24 週間のダニコパン＋エクリズマブ併用投与の安全性及び忍容性を評価する。 **探索的目的：** • 投与開始後 24 週間の補体バイオマーカー（補体第二経路活性、補体 B 因子 Bb フラグメント［Bb］濃度、D 因子及び C3 フラグメント沈着を含む）に対するダニコパン＋エクリズマブ併用投与の影響を探索的に評価する。 • 投与開始後 24 週間の健康関連生活の質（QOL）を評価する。 • 以下の方法により、PNH 患者が認識するダニコパン＋エクリズマブ併用投与のベネフィットを探索的に評価する。 - 患者の PNH の経験及び日常生活に及ぼすその影響、並びに病状経過（初期症状から確定診断まで及び確定診断以降［エクリズマブ単剤投与による前治療期間を含む］）を探索的に評価する。 - 患者視点でのダニコパン＋エクリズマブ併用投与期間中の PNH の進行経過を記録する。 - 患者の PNH の経験をエクリズマブ単剤投与とダニコパン＋エクリズマブ併用投与で比較する。	

- ダニコパン＋エクリズマブ併用投与に対する患者の期待度を探索的に評価する。

方法：

本試験は、エクリズマブ投与下で貧血がみられる PNH の成人患者を対象にダニコパン投与を検討する第 2 相、多施設共同、オープンラベル、反復投与試験である。患者には通常の用量及び投与スケジュールで静脈内投与されるエクリズマブに加えて、ダニコパン（1 日 3 回［TID］）を 24 週間経口投与する。患者はダニコパンの開始用量が異なる 4 種類の投与グループに逐次的に登録されることとした。4 種類の投与グループのダニコパンの開始用量は、グループ 1 は 100 mg TID、グループ 2 は 150 mg TID、グループ 3 は 200 mg TID、グループ 4 は最初の 3 グループのデータに基づき決定した至適用量とした。グループ 2 及び 3 の開始用量は、その前に投与したグループ（100 mg TID 又は 150 mg TID）で得られた安全性データに基づき計画時よりも低い用量とすることも可能であった。以降の投与グループで開始用量として計画時よりも低用量とする採否判断は、治験責任医師と協議した上で治験依頼者が行うこととした。グループ 3 及び 4 の開始用量は計画時の開始用量と異なる 100 mg TID が採用された。

24 週間の投与期間終了後、Hb 濃度に基づく臨床的有益性が得られたと判断された患者は、長期追跡期間へ移行し、24 週間の投与期間終了時点と同じ用量でダニコパン＋エクリズマブ併用投与を受けることができた。ダニコパン投与を中止する患者は、6 日間かけて漸減することとした。一方、補体 C5 阻害薬は用量及び投与スケジュールを変更せずに継続投与することとした。ダニコパンの最終投与（用量漸減時の投与を含む）の 14 及び 28 日後に追跡調査来院を実施することとした。

患者数（計画時及び解析時）：

計画時：最大 14 名

解析時：12 名が登録され、治験薬を投与された。11 名を最大の解析対象集団（FAS）とした。

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

以下の基準をすべて満たす患者を本試験の組入れ対象とした。

1. PNH と診断された者。
2. スクリーニング前 12 週間以内に 1 回以上赤血球の輸血を受けた者。
3. 十分な網状赤血球増加（網状赤血球絶対数が 100×10^9/L 以上）を伴う貧血（Hb 濃度：10 g/dL 未満）が認められた者。
4. 安定したレジメンでエクリズマブ投与（24 週間以上のエクリズマブ投与［過去 8 週間以上、用量又はスケジュールの変更がない］）を受けている者。
5. 血小板数が 40,000/μL 以上であり、血小板輸血の必要がない者。
6. 髄膜炎菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌に対するワクチン接種を受けたことを証明する文書を有する者、又は治験実施計画書に示したワクチン接種を受ける意思がある者。
7. 治験実施計画書に規定したとおり、標準治療の範囲内で抗生物質が処方されていない場合、抗生物質の予防的投与を受ける意思がある者。
8. 18 歳以上 65 歳以下の者（又は各地域の法的要件を満たした成人年齢以上の者）。
9. 妊娠の可能性がある女性の場合、同意説明文書に署名した日から初回投与日（Day 1）まで許容可能な避妊法を使用すること、及び治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 日まで非常に効果的な避妊法を使用することに同意する者。また、妊娠可能な女性の場合、スクリーニ

ング時の血清妊娠検査及び Day 1 の尿妊娠検査の結果が陰性でなければならない。
妊娠の可能性がない女性の場合、避妊法を使用する必要はない。

10. 不妊手術を受けていない男性の場合、治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 90 日まで、妊娠の可能性があるパートナーとの性交渉時に非常に効果的な避妊法を使用することに同意する者。
    不妊手術を受けた男性の場合、追加の避妊法を使用する必要はない。
    男性の場合、試験登録期間中及び治験薬最終投与後 90 日間、精子を提供しないことに同意する者。
11. 同意説明文書を提出することに同意する者。
12. 試験参加中は常に、救急センターから 1 時間以内の交通及び電話によるアクセスを確保する意思のある者。

［除外基準］

以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

1. 現在、治療が必要な骨髄機能不全又は再生不良性貧血であることが確認された者。
2. 主要な臓器移植（心臓、肺、腎臓、肝臓等）又は造血幹細胞／骨髄の移植（造血幹細胞移植による生着が失敗した場合を除く）歴を有する者。
3. 他の治験薬の投与を受け、試験登録までに 30 日間又は他の治験薬の半減期の 5 倍の期間（どちらか長い方）を経過していない者。
4. 補体 C5 変異を証明する文書を有する者。
5. 補体欠損症を有する者、又はその疑いのある者。
6. 必要とされるワクチン接種のうち 1 つ以上が禁忌である者。
7. Day 1 時点で活動性細菌性感染症若しくは臨床的に重要な活動性ウイルス感染症に罹患している者、体温が 38°C を超える者、その他感染症に罹患していることが確認された者、又は治験薬投与前 14 日以内の発熱性疾患の既往歴を有する者。
8. 髄膜炎菌感染症の既往歴がある者、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある第一度近親者若しくは家族と接触があった者。
9. 一般的に使用される抗菌剤（β ラクタム系、ペニシリン系、アミノペニシリン系、フルオロキノロン系［特にシプロフロキサシン等］、セファロスポリン系及びカルバペネム系等）に対する過敏性反応の既往歴を有し、そのことが適切な予防的抗生物質療法又は活動性感染症の治療を困難にさせると治験責任医師が判断した者。
10. 臨床的に重大な合併症の既往歴又は病歴があるため、本試験に適さない者（例：患者の容体を悪化させる可能性、試験中に患者の安全性に影響する可能性又は試験結果に影響する可能性等）。
11. スクリーニング時に以下に示すいずれかの臨床検査値異常が認められた者：
    - アルカリフォスファターゼが基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える。
    - 好中球絶対数が 1000/μL 未満。
    - アラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 1.5 倍を超える。
    - 直接ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超える（治験依頼者と協議の上で、治験責任医師により血管外溶血が原因であると判断された場合を除く）。
    - 本試験に適さない、患者に過度の危険性を及ぼすと治験責任医師によって判断される臨床的に重要な臨床検査値異常。

12. 妊娠中、授乳中、又は試験期間中若しくは治験薬投与後 90 日以内に妊娠予定の女性。
13. 胆汁うっ滞の既往歴又は所見がある者。
14. ジルベール症候群と診断された者。
    ジルベール症候群を示唆する既往歴又は家族歴を有する患者は検査を受けることとし、UGT1A1 遺伝子に遺伝子多型又はミスセンス変異が認められた場合、試験から除外することとした。
15. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎又は C 型肝炎の感染が確認された者（スクリーニング時又は既往歴で、HIV-1 血清検査陽性、B 型肝炎表面抗原が陽性又は抗 C 型肝炎ウイルス抗体が陽性）。
16. QT/QTc 間隔を延長させる薬剤を服用している者、QT 延長症候群の家族歴を有する者、又はスクーリング時に QTcF 間隔が 450 msec 超（男性）若しくは 470 msec 超（女性）であった者。
17. 推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 未満である者及び／又は透析を受けている者。

治験薬、用法・用量：

通常の用量及び投与スケジュールで投与されたエクリズマブに加えて、ダニコパン（50、75 又は 100 mg を含有する錠剤、TID）を 24 週間経口投与した。ダニコパンの計画時及び実際の開始用量を以下に示す。

	計画時の開始用量	実際の開始用量
グループ 1	100 mg TID	100 mg TID
グループ 2	150 mg TID	150 mg TID
グループ 3	200 mg TID	100 mg TID
グループ 4	至適用量	100 mg TID

治験依頼者と協議した上で、治験責任医師の判断によって開始用量を計画時よりも低くすることができた。次の投与時に用量を増加する場合は上限を 200 mg TID とした。

治療期間：

24 週間の投与期間を完了した患者は、長期追跡期間へ移行し、以下のいずれかの状況が確認されるまで治験薬の投与を継続することができた。

1) 患者の居住国でダニコパンが市販される
2) PNH に対する潜在的な治療法としてのダニコパンの開発が終了する
3) 治療法の忍容性及び効果が認められなくなる
4) 治験依頼者による他の適切な臨床試験に参加できる
5) 他の治療が可能であると治験責任医師が判断する

治験依頼者は、時期及び理由によらず治験実施施設の活動を停止又は試験を終了することができた。計 11 名（4 施設）が長期追跡期間で治験薬の投与を受けた。

評価項目：

主要評価項目：

- Hb 濃度のベースラインから治験薬投与 24 週時点までの変化量

副次評価項目：

- 赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の治験薬の初回投与前 24 週間との比較での投与開始後 24 週間での減少量
- 赤血球成分輸血を治験薬投与開始後 24 週間回避できた患者数及びその割合

- LDH 値のベースラインから治験薬投与 24 週時点までの変化量
- 重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の臨床検査値異常、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合

探索的評価項目：

- 補体バイオマーカー：規定した評価時点の補体第二経路活性、Bb 濃度、D 因子及び C3 フラグメント沈着
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale（FACIT-F）の規定した評価時点での総スコア及びそのベースラインからの変化量
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30 scale（EORTC-QLQ-C30）スコアのベースラインから規定した評価時点までの変化量

統計手法：

- グループごとに割り付けられたすべての患者の Hb 濃度のベースラインからの変化量を要約統計量で初回投与量別及び全体で示した。
- ダニコパンの初回投与前 24 週間と比較した投与期間 24 週間での赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の減少量の平均値、中央値、最小値及び最大値を示した。
- 治験薬投与開始後 24 週間、赤血球成分輸血を回避できた患者数及びその割合を示した。
- LDH 値のベースラインから治験実施計画書で規定した来院日（Week 24 を含む）までの変化量の平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値を示した。
- 有害事象（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）は、発現患者数、件数、重症度別の件数、治験薬投与との関連性別の件数を、MedDRA の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に要約した。
- 補体バイオマーカー（補体第二経路活性、Bb 濃度、D 因子及び C3 フラグメント沈着）は、治験実施計画書で規定した評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を要約した。
- FACIT-F は、治験実施計画書で規定した評価時点の総スコア及びそのベースラインからの変化量を要約統計量で示した。各被験者の評価時点の総スコア及びそのベースラインからの変化量を一覧表に示した。
- EORTC-QLQ-C30 は、治験実施計画書で規定した評価時点の総スコア及びそのベースラインからの変化量を要約統計量により示した。

結果の要約：

12 名が登録され、このうち 11 名が 24 週間のダニコパン投与（主要評価期間）、及びその後の長期追跡期間を完了した。残りの 1 名は重篤な有害事象（「肺水腫」：治験薬と関連なし）が理由で Day 2 にダニコパンの投与及び試験を中止した。上述の 11 名での曝露期間は、中間解析データカットオフ時点で 1064～1338 日（152～191 週間）、試験終了時点で 1314～1631 日（188～233 週間）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性：

ダニコパンが投与された 12 名のうち、2 名は男性、10 名は女性で、年齢の範囲は 19.8～72.0 歳（平均年齢［SD］は 45.59［16.385］歳）であり、過半数が白人（7 名［58.3%］）であった。スクリーニング前 52 週間以内に 11 名が濃厚赤血球（pRBC）の輸血を受けており、輸血単位数の平均値は 8.3 単位、輸血回数の平均値は 4.8 回であった。宗教上の理由で輸血を受けなかった 1 名は、

治験責任医師、治験依頼者及び米国食品医薬品局（FDA）の決定に従い試験に組み入れられた。5 名がスクリーニングとダニコパン初回投与の間に pRBC の輸血を受けた。注目すべき病歴は、「疲労」、「貧血」、「呼吸困難」、「再生不良性貧血」、「頭痛」、「骨髄機能不全」であった。登録時点の PNH 罹患期間の平均値（SD）は 109.76（66.018）ヵ月であった。

曝露：
開始用量は 10 名で 100 mg TID、2 名で 150 mg TID であった。

用量変更：
10 名で用量が 50 mg 以上増量された。
- 6 名が初回投与量 100 mg から 200 mg に増量した。
- 2 名が初回投与量 100 mg から 150 mg に増量した。
- 1 名が初回投与量 150 mg から 200 mg に増量した。
- 1 名が初回投与量 100 mg から 150 mg に増量し、100 mg への減量を経て、再度 200 mg に増量した。

投与中止：
初回投与量が 100 mg であった 1 名が治験薬の投与及び試験を中止した。

用量未変更：
1 名は初回投与量 150 mg で投与開始し、その用量を維持した。

有効性の結果：
ダニコパンの追加投与によって、投与 24 週時点までに Hb 濃度は上昇し（主要評価項目）、輸血の負担が軽減した（赤血球成分輸血の回数は減少し、赤血球成分輸血を回避した患者数は増加した）。LDH 値の推移は安定していた。ダニコパン投与によって得られた結果を以下に要約する。
- Hb 濃度の平均値（SD）はベースライン（79.4［14.25］g/L）から Week 24（103.3［16.61］g/L）までに 23.9（13.33）g/L 上昇した。
- 11 名中 10 名（90.9%）が初回投与前 24 週間に赤血球成分輸血を実施した。11 名中 10 名（90.9%）が投与開始後 24 週間、赤血球成分輸血を回避できた。
- 赤血球成分輸血の単位数の平均値（SD）は、ダニコパン初回投与前 24 週間と比べ投与開始後 24 週間で 4.4（4.13）単位減少した。
- 赤血球成分輸血の回数の平均値（SD）は、ダニコパン初回投与前 24 週間と比べ投与開始後 24 週間で 2.7（2.45）回減少した。
- LDH 値の平均値（SD）は、ベースライン（244.5［74.40］U/L）から Week 24（239.5［48.48］U/L）まで安定していた。

探索的有効性の結果：
ダニコパンの追加投与によって、C3 フラグメント沈着を伴う CD59 欠損赤血球の割合の減少、血漿中 Bb 濃度の低下、並びに FACIT-F 及び EORTC-QLQ-C30 スコアの改善が認められた。
- FACIT-F スコアの平均値（SD）は、ベースライン（33.5［14.07］）から Week 24（44.9［8.22］）

までに 11.4（13.50）改善した。
- EORTC-QLQ-C30 総スコアの平均値（SD）は、ベースライン（67.4［17.66］）から Week 24（83.3［18.26］）までに 15.9（18.80）改善した。
- C3 フラグメント（C3d）沈着を伴う CD59 欠損赤血球の割合の平均値（SD）は、ベースライン（29.74［24.716］%）から Week 24（18.03［20.603］%）までに 11.71（6.680）%低下した。
- 補体第二経路の活性（Wieslab アッセイによる）の平均値（SD）は、ベースライン（0.172［0.1816］%）から Week 24（0.094［0.2459］%）まで安定していた。
- Bb 濃度の平均値（SD）は、ベースライン（1.04775［0.246948］μg/mL）から Week 24（0.75066［0.367029］μg/mL）までに 0.29708（0.431453）μg/mL 低下した。
- 網状赤血球数の平均値（SD）は、ベースライン（0.21926［0.078053］× 10^{12}/L）から Week 24（0.13494［0.066255］× 10^{12}/L）までに 0.08433（0.043078）× 10^{12}/L 低下した。

長期的な有効性の結果：

24 週間の投与期間を完了した 11 名全員に対しダニコパンがエクリズマブ又はラブリズマブへの追加投与として 3 年以上投与された。この長期追跡期間では 3 年以上にわたって Hb 濃度及び FACIT-F スコアの改善された値が維持されており、LDH 値の推移は安定していた。また、11 名中 10 名で赤血球の輸血単位数及び輸血回数が減少し、輸血の負担が軽減された。24 週間の投与期間で認められた補体バイオマーカーのプロファイルは長期追跡期間でも維持されていた。
- Hb 濃度の平均値（SD）はベースライン（79.4［14.25］g/L）から Week 48（101.0［15.15］g/L）で 21.6（14.21）g/L 上昇し、この値は試験期間全体で維持された。
- Week 48 時点で 11 名中 9 名（81.8%）は赤血球成分輸血を実施せず、6 名（54.5%）は 152 週間以上赤血球成分輸血を回避できた。
- LDH 値の平均値（SD）は、ベースラインは 244.5（74.40）U/L、Week 48 は 249.8（49.28）U/L であり、試験期間全体で安定していた。
- FACIT-F スコアの平均値（SD）は、ベースライン（33.5［14.07］）から Week 48（44.4［9.94］）で 10.8（13.82）改善し、この値は試験期間全体で維持された。
- EORTC-QLQ-C30 総スコアの平均値（SD）は、ベースライン（67.4［17.66］）から Week 48（82.6［21.56］）で 15.2（26.83）改善した。
- C3d 沈着を伴う CD59 欠損赤血球の割合の平均値（SD）は、ベースライン（19.57［10.891］%）から Week 48（8.24［6.482］%）で 11.32（10.570）%低下し、この値は試験期間全体で維持された。
- Bb 濃度の平均値（SD）は、ベースライン（1.04775［0.246948］μg/mL）から Week 48（0.95389［1.096622］μg/mL）までに 0.09385（1.095561）μg/mL 低下し、この値は試験期間全体で維持された。
- 網状赤血球数の平均値（SD）は、ベースライン（0.21926［0.078053］× 10^{12}/L）から Week 48（0.13436［0.051814］× 10^{12}/L）までに 0.08490（0.043520）× 10^{12}/L 低下し、この値は試験期間全体で維持された。

安全性の結果：

ダニコパンの追加投与の忍容性は検討したすべての用量で良好であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象は 8 名に 13 件発現し、そ

のうちの 1 件は治験薬の投与中止に至った事象であった。注目すべき有害事象である肝酵素上昇は 5 名に 10 件発現し、これらの事象は基礎疾患と関連するものであった。髄膜炎菌感染、死亡、妊娠は認められなかった。全体で、24 週間の投与期間又は長期追跡期間のいずれでも新たな安全性の懸念は認められなかった。

24 週間の投与期間

- 多く発現した有害事象（3 名以上）は、「上気道感染」及び「頭痛」であった。
- Grade 3 の有害事象が 4 名に 4 件（「肺炎」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「貧血」、「高ビリルビン血症」が各 1 件）、Grade 4 の重篤な有害事象は 1 名に 1 件（「肺水腫」）発現した。
- 治験薬との関連性が否定できない有害事象は 2 件（「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「洞性頻脈」が各 1 名）発現し、いずれも Grade 1 であった。
- 重篤な有害事象は 2 名に各 1 件（「肺炎」及び「肺水腫」）発現し、「肺水腫」は治験薬の投与中止に至った事象であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
- 非重篤な「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（治験薬と関連があるかもしれない）及び「高ビリルビン血症」（治験薬と関連なし）によって 1 名でダニコパンの用量が 150 mg TID から 100 mg TID に減量された。
- 注目すべき有害事象は 3 名に 6 件発現した。
  - Grade 3 の「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」: 1 名（1 件）
  - Grade 3 及び 2 の「高ビリルビン血症」が 1 名（各 1 件）、Grade 1 の「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（治験薬と関連があるかもしれない）: 1 名（1 件）
  - Grade 2 の「血中ビリルビン増加」: 1 名（2 件）

長期追跡期間

- 多く発現した有害事象（3 名以上）は、「COVID-19」、「上気道感染」、「疲労」、「頭痛」、「インフルエンザ様疾患」及び「発熱」であった*。
- Grade 3 の有害事象は 6 名に 7 件（「血中ビリルビン増加」、「ヘモグロビン尿」、「溶血」、「高ビリルビン血症」、「膵炎」、「発熱」、「ウイルス性気管気管支炎」が各 1 名）発現し、Grade 4 の有害事象は 1 名に 1 件（「血小板減少症」）発現した。
- 治験薬との関連性が否定できない有害事象は 2 名に 3 件（「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「発熱」（重篤な有害事象）が 1 名、「免疫反応」*が 1 名）発現した。
- 重篤な有害事象は 7 名に 11 件発現した。
  - 治験薬との関連性が否定できない事象：1 件（「発熱」）
  - 治験薬と関連なしと判断された事象: 10 件（「医療機器関連感染」、「発熱性好中球減少症」、「インフルエンザ様疾患」、「腎盂腎炎」、「シュワン細胞腫」、「ヘモグロビン尿」、「溶血」、「膵炎」、「発熱」、「ウイルス性気管気管支炎」）
- 注目すべき有害事象は 3 名に 4 件発現した。
  - Grade 3 の「高ビリルビン血症」: 1 名（1 件）
  - Grade 1 の「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（治験薬と関連があるかもしれない）: 1 名（1 件）
  - Grade 3 及び 2 の「血中ビリルビン増加」が 1 名（各 1 件）

*最終の治験総括報告書作成時に、長期追跡期間で 1 名に発現した「疼痛」、「発熱」、治験薬との関連性が否定できない「貧血」（各 1 件）が、治験薬との関連性が否定できない「免疫反応」（1 件）に読み替えられた。

臨床検査値異常

- 臨床検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。24 週間の投与期間及び長期追跡期間に単発の Grade 3 の臨床検査値異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、Hb、白血球、リンパ球、好中球、カリウム、血小板）が少数認められた。好中球の検査値で Grade 4 の臨床検査値異常が 24 週間の投与期間に 3 名、長期追跡期間に 4 名で認められた。その他に Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。
- 臨床検査値で重要な平均変化量は認められなかった。

薬物動態の結果：

- Week 12 時点の定常状態での血漿中ダニコパンのトラフ濃度の平均値は各用量で同様であり、t_{max}（投与後 1.5～4 時間）はダニコパンの用量との関連性は認められなかった。

結論：

- PNH 患者に対し、エクリズマブにダニコパンを追加投与する Proof-of-Concept が実証された。
- 以下の改善効果が認められた。
  - Hb 濃度の臨床的に重要なベースラインからの上昇（20 g/L 以上）が認められた。
  - 11 名中 10 名で輸血の負担が軽減された（治験薬投与前の 6 ヵ月間と比べて輸血回数及び輸血単位数が減少した）。
  - FACIT-F スコアで臨床的に重要な改善（5 点以上）が認められた。
  - 長期追跡期間でも 24 週間の投与期間で認められた改善効果は維持された。
- LDH 値はベースライン以降、安定した値で維持された。
- C3 フラグメント沈着を伴う CD59 欠損赤血球の割合及びバイオマーカーである Bb がベースラインから低下した。
- ダニコパンの忍容性は検討したすべての用量で良好で、試験期間全体で新たな安全性の懸念は認められなかった。
  - 注目すべき有害事象である肝酵素上昇は 10 件中 9 件が回復した。
  - 12 名中 11 名が 3 年以上試験を継続した（1 名が重篤な有害事象［治験薬と関連なし］によって Day 2 に試験を中止した）。
- PNH 患者に対する補体 C5 阻害薬（エクリズマブ又はラブリズマブ）への追加投与薬としてダニコパンを 150 mg 又は 200 mg TID の用量で投与する試験を実施することが支持された。

報告書作成日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

本試験では治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたが、これらの逸脱は本試験の評価に大きな影響を及ぼさないと判断した。

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
Participants with TEAEs	10 (100)	2 (100)	12 (100)
Number of TEAEs	71	3	74
筋骨格系および結合組織障害	6 (60.0) [10]	0	6 (50.0) [10]
関節痛	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
筋骨格痛	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
四肢痛	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
側腹部痛	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
筋肉痛	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
頚部痛	1 (10.0) [2]	0	1 (8.3) [2]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:49
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
感染症および寄生虫症	4 (40.0) [4]	2 (100) [2]	6 (50.0) [6]
上気道感染	4 (40.0) [4]	1 (50.0) [1]	5 (41.7) [5]
肺炎	0	1 (50.0) [1]	1 (8.3) [1]
胃腸障害	5 (50.0) [13]	0	5 (41.7) [13]
腹部不快感	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
腹痛	2 (20.0) [3]	0	2 (16.7) [3]
悪心	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
上腹部痛	1 (10.0) [2]	0	1 (8.3) [2]
下痢	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
胃食道逆流性疾患	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
口唇腫脹	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:49
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
舌潰瘍	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (50.0) [9]	0	5 (41.7) [9]
疲労	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
非心臓性胸痛	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
ワクチン接種部位疼痛	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
異常感	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
発熱	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
口渇	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
神経系障害	4 (40.0) [10]	0	4 (33.3) [10]
頭痛	3 (30.0) [8]	0	3 (25.0) [8]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:49
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
注意力障害	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
浮動性めまい	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
血液およびリンパ系障害	4 (40.0) [5]	0	4 (33.3) [5]
好中球減少症	2 (20.0) [3]	0	2 (16.7) [3]
貧血	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
溶血	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
臨床検査	4 (40.0) [5]	0	4 (33.3) [5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
血中ビリルビン増加	1 (10.0) [2]	0	1 (8.3) [2]
フィブリンDダイマー増加	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:49
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (40.0) [4]	0	4 (33.3) [4]
発声障害	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
鼻閉	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
口腔咽頭痛	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
肺水腫	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
精神障害	2 (20.0) [3]	1 (50.0) [1]	3 (25.0) [4]
不安	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
うつ病	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
不眠症	0	1 (50.0) [1]	1 (8.3) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:49
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
心臓障害	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
動悸	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
洞性頻脈	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
挫傷	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
肝胆道系障害	1 (10.0) [2]	0	1 (8.3) [2]
高ビリルビン血症	1 (10.0) [2]	0	1 (8.3) [2]
眼障害	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
眼窩周囲腫脹	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
免疫系障害	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
季節性アレルギー	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:49
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
Participants with TEAEs	9 (100)	2 (100)	11 (100)
Number of TEAEs	108	10	118
感染症および寄生虫症	8 (88.9) [18]	1 (50.0) [4]	9 (81.8) [22]
COVID-19	4 (44.4) [4]	0	4 (36.4) [4]
上気道感染	4 (44.4) [6]	0	4 (36.4) [6]
結膜炎	1 (11.1) [1]	1 (50.0) [1]	2 (18.2) [2]
上咽頭炎	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
蜂巣炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
医療機器関連感染	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
麦粒腫	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:51
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
腎盂腎炎	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
副鼻腔炎	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
ウイルス性気管気管支炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
尿路感染	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
外陰部腟カンジダ症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (66.7) [16]	1 (50.0) [3]	7 (63.6) [19]
疲労	3 (33.3) [3]	0	3 (27.3) [3]
インフルエンザ様疾患	3 (33.3) [4]	0	3 (27.3) [4]
疼痛	2 (22.2) [2]	1 (50.0) [1]	3 (27.3) [3]
発熱	2 (22.2) [4]	1 (50.0) [2]	3 (27.3) [6]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:51
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
胸部不快感	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
悪寒	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
非心臓性胸痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
胃腸障害	3 (33.3) [7]	2 (100) [2]	5 (45.5) [9]
腹痛	1 (11.1) [2]	0	1 (9.1) [2]
上腹部痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
嚥下障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
口腔内痛	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
膵炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
歯周病	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:51
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
唾液変性	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
舌潰瘍	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	4 (44.4) [13]	0	4 (36.4) [13]
関節痛	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
四肢不快感	2 (22.2) [3]	0	2 (18.2) [3]
四肢痛	2 (22.2) [3]	0	2 (18.2) [3]
背部痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
側腹部痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
筋痙縮	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
筋骨格痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:51
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
筋肉痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
神経系障害	4 (44.4) [10]	0	4 (36.4) [10]
頭痛	3 (33.3) [3]	0	3 (27.3) [3]
無嗅覚	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
味覚消失	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
注意力障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
嗜眠	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
記憶障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
味覚障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:51
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
血液およびリンパ系障害	3 (33.3) [7]	1 (50.0) [1]	4 (36.4) [8]
血小板減少症	2 (22.2) [4]	0	2 (18.2) [4]
貧血	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
発熱性好中球減少症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
溶血	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
好中球減少症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (44.4) [6]	0	4 (36.4) [6]
咳嗽	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
口腔咽頭痛	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
呼吸困難	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
鼻閉	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:51
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
臨床検査	3 (33.3) [6]	0	3 (27.3) [6]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
血中ビリルビン増加	1 (11.1) [2]	0	1 (9.1) [2]
血中クレアチニン増加	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
SARS-CoV-2検査陽性	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
傷害、中毒および処置合併症	3 (33.3) [5]	0	3 (27.3) [5]
偶発的過量投与	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
発熱性非溶血性輸血反応	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
輸血反応	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:51
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
輸血関連呼吸困難	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
ワクチン接種合併症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3) [5]	0	3 (27.3) [5]
脱毛症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
皮膚嚢腫	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
皮膚乾燥	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
多汗症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
そう痒症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
耳および迷路障害	3 (33.3) [3]	0	3 (27.3) [3]
耳痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:51
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
耳鳴	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
回転性めまい	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
精神障害	3 (33.3) [3]	0	3 (27.3) [3]
不眠症	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
うつ病	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [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）	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
メラノサイト性母斑	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
シュワン細胞腫	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
腎および尿路障害	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
ヘモグロビン尿	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:51
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
代謝および栄養障害	1 (11.1) [2]	0	1 (9.1) [2]
低カルシウム血症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
代謝性アシドーシス	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
肝胆道系障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
高ビリルビン血症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
生殖系および乳房障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
月経困難症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
血管障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
高血圧	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:51
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.7
Summary of Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
Participants with TEAEs	1 (10.0)	1 (50.0)	2 (16.7)
Number of TEAEs	1	1	2
感染症および寄生虫症	0	1 (50.0) [1]	1 (8.3) [1]
肺炎	0	1 (50.0) [1]	1 (8.3) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
肺水腫	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:55:57
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t47-steae.sas

Table 14.3.1.8
Summary of Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
Participants with TEAEs	5 (55.6)	2 (100)	7 (63.6)
Number of TEAEs	9	2	11
感染症および寄生虫症	2 (22.2) [2]	1 (50.0) [1]	3 (27.3) [3]
医療機器関連感染	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
腎盂腎炎	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
ウイルス性気管気管支炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2) [3]	0	2 (18.2) [3]
インフルエンザ様疾患	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
発熱	1 (11.1) [2]	0	1 (9.1) [2]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:00
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t48-steae1.sas

Table 14.3.1.8
Summary of Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
血液およびリンパ系障害	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
発熱性好中球減少症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
溶血	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
胃腸障害	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
膵炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [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）	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
シュワン細胞腫	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
腎および尿路障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
ヘモグロビン尿	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:00
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t48-steae1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 12) n(%)	
	100 mg (N = 10)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
Participants with At Least One TEAEs	2 (20.0)	8 (80.0)	0 (0)	2 (100.0)	2 (16.7)	10 (83.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	4 (40.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (33.3)
貧血	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
溶血	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
好中球減少症	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
心臓障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)
動悸	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
洞性頻脈	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)
眼障害	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
眼窩周囲腫脹	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:10
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 12) n(%)	
	100 mg (N = 10)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
胃腸障害	0 (0)	5 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (41.7)
腹部不快感	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
腹痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
上腹部痛	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
下痢	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
口唇腫脹	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
悪心	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
舌潰瘍	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:10
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 12) n(%)	
	100 mg (N = 10)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	5 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (41.7)
疲労	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
異常感	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
非心臓性胸痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
発熱	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
口渇	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
ワクチン接種部位疼痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
肝胆道系障害	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
高ビリルビン血症	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
免疫系障害	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
季節性アレルギー	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:10
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 12) n(%)	
	100 mg (N = 10)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
感染症および寄生虫症	0 (0)	4 (40.0)	0 (0)	2 (100.0)	0 (0)	6 (50.0)
肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (8.3)
上気道感染	0 (0)	4 (40.0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	5 (41.7)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
挫傷	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
臨床検査	1 (10.0)	3 (30.0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	3 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)
血中ビリルビン増加	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
フィブリンDダイマー増加	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:10
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 12) n(%)	
	100 mg (N = 10)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	6 (60.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (50.0)
関節痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
側腹部痛	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
筋骨格痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
筋肉痛	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
頚部痛	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
四肢痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
神経系障害	0 (0)	4 (40.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (33.3)
注意力障害	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
浮動性めまい	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
頭痛	0 (0)	3 (30.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (25.0)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:10
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 12) n(%)	
	100 mg (N = 10)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
精神障害	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	3 (25.0)
不安	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
うつ病	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
不眠症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	4 (40.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (33.3)
発声障害	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
鼻閉	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
口腔咽頭痛	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
肺水腫	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:10
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

	Initial Dose (n(%))					
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)		All Participants (N= 11) n(%)	
System Organ Class Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
Participants with At Least One TEAEs	1 (11.1)	8 (88.9)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (18.2)	9 (81.8)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	3 (33.3)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)	3 (27.3)
貧血	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)
発熱性好中球減少症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
溶血	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
好中球減少症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
血小板減少症	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
耳および迷路障害	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
耳痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
耳鳴	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
回転性めまい	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
胃腸障害	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	2 (100.0)	0 (0)	5 (45.5)
腹痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
上腹部痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
嚥下障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
口腔内痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)
膵炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)
歯周病	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
唾液変性	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
舌潰瘍	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	5 (55.6)	0 (0)	1 (50.0)	1 (9.1)	6 (54.5)
胸部不快感	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
悪寒	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
疲労	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
非心臓性胸痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
疼痛	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	3 (27.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
発熱	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0)	1 (50.0)	1 (9.1)	2 (18.2)
肝胆道系障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
高ビリルビン血症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
感染症および寄生虫症	0 (0)	8 (88.9)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	9 (81.8)
COVID-19	0 (0)	4 (44.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36.4)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)
結膜炎	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	2 (18.2)
医療機器関連感染	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
麦粒腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
上咽頭炎	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
腎盂腎炎	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
副鼻腔炎	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
ウイルス性気管気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)
上気道感染	0 (0)	4 (44.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36.4)
尿路感染	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
外陰部腟カンジダ症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
偶発的過量投与	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
発熱性非溶血性輸血反応	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
輸血反応	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
輸血関連呼吸困難	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
ワクチン接種合併症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
臨床検査	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	2 (18.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)
血中ビリルビン増加	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
血中クレアチニン増加	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
SARS-CoV-2検査陽性	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
代謝および栄養障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
低カルシウム血症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
代謝性アシドーシス	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	4 (44.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36.4)
関節痛	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
背部痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
側腹部痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
四肢不快感	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
筋痙縮	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
筋骨格痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
筋肉痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
四肢痛	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
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 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
メラノサイト性母斑	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
シュワン細胞腫	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
神経系障害	0 (0)	4 (44.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36.4)
味覚消失	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
無嗅覚	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
注意力障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
頭痛	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
嗜眠	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
記憶障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
味覚障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
精神障害	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
うつ病	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
不眠症	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
腎および尿路障害	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
ヘモグロビン尿	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
生殖系および乳房障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
月経困難症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	4 (44.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36.4)
咳嗽	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
呼吸困難	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
鼻閉	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
口腔咽頭痛	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
脱毛症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
皮膚嚢腫	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
皮膚乾燥	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
多汗症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
そう痒症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
血管障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
高血圧	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Data Cutoff: [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T11:56:13
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-csr/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
Participants with TEAEs	10 (100)	2 (100)	12 (100)
Number of TEAEs	71	3	74
筋骨格系および結合組織障害	6 (60.0) [10]	0	6 (50.0) [10]
関節痛	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
筋骨格痛	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
四肢痛	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
側腹部痛	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
筋肉痛	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
頚部痛	1 (10.0) [2]	0	1 (8.3) [2]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:48
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
感染症および寄生虫症	4 (40.0) [4]	2 (100) [2]	6 (50.0) [6]
上気道感染	4 (40.0) [4]	1 (50.0) [1]	5 (41.7) [5]
肺炎	0	1 (50.0) [1]	1 (8.3) [1]
胃腸障害	5 (50.0) [13]	0	5 (41.7) [13]
腹部不快感	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
腹痛	2 (20.0) [3]	0	2 (16.7) [3]
悪心	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
上腹部痛	1 (10.0) [2]	0	1 (8.3) [2]
下痢	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
胃食道逆流性疾患	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
口唇腫脹	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:48
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
舌潰瘍	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (50.0) [9]	0	5 (41.7) [9]
疲労	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
非心臓性胸痛	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
ワクチン接種部位疼痛	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
異常感	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
発熱	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
口渇	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
神経系障害	4 (40.0) [10]	0	4 (33.3) [10]
頭痛	3 (30.0) [8]	0	3 (25.0) [8]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:48

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
注意力障害	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
浮動性めまい	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
血液およびリンパ系障害	4 (40.0) [5]	0	4 (33.3) [5]
好中球減少症	2 (20.0) [3]	0	2 (16.7) [3]
貧血	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
溶血	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
臨床検査	4 (40.0) [5]	0	4 (33.3) [5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
血中ビリルビン増加	1 (10.0) [2]	0	1 (8.3) [2]
フィブリンDダイマー増加	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:48
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (40.0) [4]	0	4 (33.3) [4]
発声障害	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
鼻閉	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
口腔咽頭痛	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
肺水腫	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
精神障害	2 (20.0) [3]	1 (50.0) [1]	3 (25.0) [4]
不安	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
うつ病	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
不眠症	0	1 (50.0) [1]	1 (8.3) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:48
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.3
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
心臓障害	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
動悸	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
洞性頻脈	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
挫傷	2 (20.0) [2]	0	2 (16.7) [2]
肝胆道系障害	1 (10.0) [2]	0	1 (8.3) [2]
高ビリルビン血症	1 (10.0) [2]	0	1 (8.3) [2]
眼障害	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
眼窩周囲腫脹	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
免疫系障害	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
季節性アレルギー	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:48 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t43-teae3.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
Participants with TEAEs	9 (100)	2 (100)	11 (100)
Number of TEAEs	133	12	145
感染症および寄生虫症	9 (100) [23]	1 (50.0) [6]	10 (90.9) [29]
COVID-19	5 (55.6) [5]	1 (50.0) [1]	6 (54.5) [6]
上気道感染	5 (55.6) [7]	0	5 (45.5) [7]
結膜炎	1 (11.1) [1]	1 (50.0) [1]	2 (18.2) [2]
上咽頭炎	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
副鼻腔炎	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
蜂巣炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
医療機器関連感染	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
毛包炎	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
麦粒腫	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
口腔ヘルペス	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
咽頭炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
腎盂腎炎	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
ウイルス性気管気管支炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
尿路感染	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
外陰部腟カンジダ症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (66.7) [19]	2 (100) [2]	8 (72.7) [21]
発熱	3 (33.3) [5]	2 (100) [2]	5 (45.5) [7]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
疲労	3 (33.3) [4]	0	3 (27.3) [4]
インフルエンザ様疾患	3 (33.3) [4]	0	3 (27.3) [4]
疼痛	2 (22.2) [3]	0	2 (18.2) [3]
胸部不快感	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
悪寒	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
非心臓性胸痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
神経系障害	6 (66.7) [18]	0	6 (54.5) [18]
頭痛	5 (55.6) [9]	0	5 (45.5) [9]
無嗅覚	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
味覚消失	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
注意力障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
嗜眠	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
記憶障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
下肢静止不能症候群	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
坐骨神経痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
味覚障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
胃腸障害	3 (33.3) [11]	2 (100) [2]	5 (45.5) [13]
腹痛	1 (11.1) [2]	0	1 (9.1) [2]
上腹部痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
下痢	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
嚥下障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
歯肉不快感	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
口腔内潰瘍形成	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
口腔内痛	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
膵炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
歯周病	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
唾液変性	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
舌潰瘍	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
嘔吐	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (44.4) [16]	0	4 (36.4) [16]
関節痛	2 (22.2) [3]	0	2 (18.2) [3]
四肢不快感	2 (22.2) [3]	0	2 (18.2) [3]
筋肉痛	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
四肢痛	2 (22.2) [4]	0	2 (18.2) [4]
背部痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
側腹部痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
筋痙縮	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
筋骨格痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (44.4) [6]	0	4 (36.4) [6]
咳嗽	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
口腔咽頭痛	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
呼吸困難	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
鼻閉	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
耳および迷路障害	3 (33.3) [3]	1 (50.0) [1]	4 (36.4) [4]
耳痛	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
耳管機能障害	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
耳鳴	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
回転性めまい	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
血液およびリンパ系障害	3 (33.3) [7]	0	3 (27.3) [7]
血小板減少症	2 (22.2) [4]	0	2 (18.2) [4]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
発熱性好中球減少症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
溶血	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
好中球減少症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
臨床検査	3 (33.3) [7]	0	3 (27.3) [7]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
血中ビリルビン増加	1 (11.1) [2]	0	1 (9.1) [2]
血中クレアチニン増加	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
SARS-CoV-2検査陽性	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (33.3) [5]	0	3 (27.3) [5]
偶発的過量投与	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
発熱性非溶血性輸血反応	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
輸血反応	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
輸血関連呼吸困難	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
ワクチン接種合併症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3) [5]	0	3 (27.3) [5]
脱毛症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
皮膚嚢腫	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
皮膚乾燥	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
多汗症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
そう痒症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
精神障害	3 (33.3) [3]	0	3 (27.3) [3]
不眠症	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
うつ病	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [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）	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
メラノサイト性母斑	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
シュワン細胞腫	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
腎および尿路障害	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
ヘモグロビン尿	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
代謝および栄養障害	1 (11.1) [2]	0	1 (9.1) [2]
低カルシウム血症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
代謝性アシドーシス	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
生殖系および乳房障害	1 (11.1) [2]	0	1 (9.1) [2]
月経困難症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
月経過多	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
肝胆道系障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
高ビリルビン血症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
免疫系障害	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
免疫反応	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
血管障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
高血圧	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:50 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t44-teae4.sas

Table 14.3.1.7
Summary of Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=10)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=12) n (%)
Participants with TEAEs	1 (10.0)	1 (50.0)	2 (16.7)
Number of TEAEs	1	1	2
感染症および寄生虫症	0	1 (50.0) [1]	1 (8.3) [1]
肺炎	0	1 (50.0) [1]	1 (8.3) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]
肺水腫	1 (10.0) [1]	0	1 (8.3) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:57
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t47-steae.sas

Table 14.3.1.8
Summary of Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
Participants with TEAEs	5 (55.6)	2 (100)	7 (63.6)
Number of TEAEs	9	2	11
感染症および寄生虫症	2 (22.2) [2]	1 (50.0) [1]	3 (27.3) [3]
医療機器関連感染	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
腎盂腎炎	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
ウイルス性気管気管支炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2) [3]	0	2 (18.2) [3]
インフルエンザ様疾患	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
発熱	1 (11.1) [2]	0	1 (9.1) [2]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:59
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t48-steae1.sas

Table 14.3.1.8
Summary of Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N=9)	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N=2)	All Participants (N=11) n (%)
血液およびリンパ系障害	2 (22.2) [2]	0	2 (18.2) [2]
発熱性好中球減少症	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
溶血	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
胃腸障害	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [1]
膵炎	0	1 (50.0) [1]	1 (9.1) [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）	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
シュワン細胞腫	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
腎および尿路障害	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]
ヘモグロビン尿	1 (11.1) [1]	0	1 (9.1) [1]

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses, followed by the number of that type of event in brackets. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Adverse Events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:40:59
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t48-steae1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 12) n(%)	
	100 mg (N = 10)		150 mg (N = 2)			
System Organ Class Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
Participants with At Least One TEAEs	2 (20.0)	8 (80.0)	0 (0)	2 (100.0)	2 (16.7)	10 (83.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	4 (40.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (33.3)
貧血	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
溶血	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
好中球減少症	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
心臓障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)
動悸	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
洞性頻脈	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)
眼障害	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
眼窩周囲腫脹	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:06
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 12) n(%)	
	100 mg (N = 10)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
胃腸障害	0 (0)	5 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (41.7)
腹部不快感	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
腹痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
上腹部痛	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
下痢	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
口唇腫脹	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
悪心	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
舌潰瘍	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:06
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 10) Related	 Not Related	 150 mg (N = 2) Related	 Not Related	All Participants (N= 12) n(%) Related	 Not Related
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	5 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (41.7)
疲労	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
異常感	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
非心臓性胸痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
発熱	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
口渇	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
ワクチン接種部位疼痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
肝胆道系障害	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
高ビリルビン血症	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
免疫系障害	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
季節性アレルギー	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:06
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 10) Related	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 10) Not Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Not Related	All Participants (N= 12) n(%) Related	All Participants (N= 12) n(%) Not Related
感染症および寄生虫症	0 (0)	4 (40.0)	0 (0)	2 (100.0)	0 (0)	6 (50.0)
肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (8.3)
上気道感染	0 (0)	4 (40.0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	5 (41.7)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
挫傷	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
臨床検査	1 (10.0)	3 (30.0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	3 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)
血中ビリルビン増加	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
フィブリンDダイマー増加	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:06
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 10) Related	 Not Related	 150 mg (N = 2) Related	 Not Related	All Participants (N= 12) n(%) Related	 Not Related
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	6 (60.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (50.0)
関節痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
側腹部痛	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
筋骨格痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
筋肉痛	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
頚部痛	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
四肢痛	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
神経系障害	0 (0)	4 (40.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (33.3)
注意力障害	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
浮動性めまい	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
頭痛	0 (0)	3 (30.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (25.0)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:06
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.11
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, 24-Week Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 12) n(%)	
	100 mg (N = 10)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
精神障害	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	3 (25.0)
不安	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
うつ病	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
不眠症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	4 (40.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (33.3)
発声障害	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
鼻閉	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
口腔咽頭痛	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
肺水腫	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:06
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t51-aerel1.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Related	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Not Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Not Related	All Participants (N= 11) n(%) Related	All Participants (N= 11) n(%) Not Related
Participants with At Least One TEAEs	1 (11.1)	8 (88.9)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (18.2)	9 (81.8)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
発熱性好中球減少症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
溶血	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
好中球減少症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
血小板減少症	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
耳および迷路障害	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	4 (36.4)
耳痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
耳管機能障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Related	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Not Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Not Related	All Participants (N= 11) n(%) Related	All Participants (N= 11) n(%) Not Related
耳鳴	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
回転性めまい	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
胃腸障害	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	2 (100.0)	0 (0)	5 (45.5)
腹痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
上腹部痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
下痢	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
嚥下障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
歯肉不快感	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
口腔内潰瘍形成	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Related	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Not Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Not Related	All Participants (N= 11) n(%) Related	All Participants (N= 11) n(%) Not Related
口腔内痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)
膵炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)
歯周病	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
唾液変性	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
舌潰瘍	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
嘔吐	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	5 (55.6)	0 (0)	2 (100.0)	1 (9.1)	7 (63.6)
胸部不快感	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
悪寒	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08
FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Related	 Not Related	 150 mg (N = 2) Related	 Not Related	All Participants (N= 11) n(%) Related	 Not Related
疲労	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
非心臓性胸痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
疼痛	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
発熱	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0)	2 (100.0)	1 (9.1)	4 (36.4)
肝胆道系障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
高ビリルビン血症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
免疫系障害	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)
免疫反応	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Related	 Not Related	 150 mg (N = 2) Related	 Not Related	All Participants (N= 11) n(%) Related	 Not Related
感染症および寄生虫症	0 (0)	9 (100.0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	10 (90.9)
COVID-19	0 (0)	5 (55.6)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	6 (54.5)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)
結膜炎	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	2 (18.2)
医療機器関連感染	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
毛包炎	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
麦粒腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)
上咽頭炎	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
口腔ヘルペス	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)
腎盂腎炎	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
副鼻腔炎	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
ウイルス性気管気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (9.1)
上気道感染	0 (0)	5 (55.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (45.5)
尿路感染	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
外陰部腟カンジダ症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
偶発的過量投与	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Related	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Not Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Not Related	All Participants (N= 11) n(%) Related	All Participants (N= 11) n(%) Not Related
発熱性非溶血性輸血反応	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
輸血反応	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
輸血関連呼吸困難	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
ワクチン接種合併症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
臨床検査	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	2 (18.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
血中ビリルビン増加	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
血中クレアチニン増加	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

	Initial Dose (n(%))				All Participants (N= 11) n(%)	
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)			
System Organ Class Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
SARS-CoV-2検査陽性	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
代謝および栄養障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
低カルシウム血症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
代謝性アシドーシス	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	4 (44.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36.4)
関節痛	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
背部痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
側腹部痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Related	 Not Related	 150 mg (N = 2) Related	 Not Related	All Participants (N= 11) n(%) Related	 Not Related
四肢不快感	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
筋痙縮	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
筋骨格痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
筋肉痛	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
四肢痛	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
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 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
メラノサイト性母斑	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
シュワン細胞腫	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Related	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Not Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Not Related	All Participants (N= 11) n(%) Related	All Participants (N= 11) n(%) Not Related
神経系障害	0 (0)	6 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (54.5)
味覚消失	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
無嗅覚	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
注意力障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
頭痛	0 (0)	5 (55.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (45.5)
嗜眠	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
記憶障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
下肢静止不能症候群	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
坐骨神経痛	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
味覚障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Related	 Not Related	 150 mg (N = 2) Related	 Not Related	All Participants (N= 11) n(%) Related	 Not Related
精神障害	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
うつ病	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
不眠症	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
腎および尿路障害	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
ヘモグロビン尿	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
生殖系および乳房障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
月経困難症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
月経過多	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

System Organ Class Preferred Term	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Related	Initial Dose (n(%)) 100 mg (N = 9) Not Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Related	Initial Dose (n(%)) 150 mg (N = 2) Not Related	All Participants (N= 11) n(%) Related	All Participants (N= 11) n(%) Not Related
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	4 (44.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36.4)
咳嗽	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
呼吸困難	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
鼻閉	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
口腔咽頭痛	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
脱毛症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
皮膚嚢腫	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
皮膚乾燥	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
多汗症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Table 14.3.1.12
Summary of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Highest Relationship to Study Drug, Post Week 24 Treatment Period
Treated Population Set

	Initial Dose (n(%))					
	100 mg (N = 9)		150 mg (N = 2)		All Participants (N= 11) n(%)	
System Organ Class Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related	Related	Not Related
そう痒症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
血管障害	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
高血圧	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)

Note: Each row presents the number of participants, followed by the percentage of participants in parentheses. At each level of summarization (System Organ Class or Preferred Term or Severity) participants are counted once.
Note: Related AEs are defined as possible, probable, or definitely related. Unrelated AEs are defined as not related or unlikely related. Only the highest relationship is summarized for each patient per SOC/PT.
Note: Adverse events are coded in MedDRA 23.0 (Hierarchy).
Note: Treated Population Set includes enrolled participants who received at least 1 dose of ACH-0144471. Only participants who completed 24-week treatment period are included.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:41:08 FINAL
/alxn/a2040-pnh-101/a2040-pnh-101-final/Files/tables/production/programs/t52-aerel2.sas

Participant ID	[redacted]				
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☒ AE of Special Interest ☐ Pregnancy				
Demography (Age/Sex/Race)	3[redacted]/Female/White				
Treatment Assignment	Danicopan (100 mg tid since Day 1 and dose was increased to 150 mg tid on Day 569)				
Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness Criteria**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (Raised ALT)	Study Day 168	Nonserious	Recovered/Resolved/ Study Day 176	Not related	Dose not changed
医療機器関連感染 (Catheter related infection with positive with staphylococcus on blood culture)	Study Day 766	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/Resolved/ Study Day 767	Not related	Dose not changed
発熱性好中球減少症 (Neutropenic fever)	Study Day 786	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/Resolved/ Study Day 788	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; ID = identification; SAE = serious adverse event; tid = three times daily

Relevant medical history (year of onset/year of resolution) included: Bone marrow failure (19[redacted]), serum ferritin increased (20[redacted]) and hyperchlorhydria (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: Phenoxymethylpenicillin, folic acid, omeprazole, paracetamol, and eculizumab.

治験責任医師の見解：「医療機器関連感染」、「発熱性好中球減少症」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]				
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy				
Demography (Age/Sex/Race)	4[redacted]/Female/Other				
Treatment Assignment	Danicopan (100 mg tid since Day 1 and dose was increased to 150 mg tid on Day 116)				
Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness Criteria**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
腎盂腎炎 (Pyelonephritis)	Study Day 633	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/resolved/ Study Day 638	Not related	Dose not changed
シュワン細胞腫 (Left trigeminal nerve schwannoma)	Study Day 992	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Not recovered/ not resolved	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; ID = identification; SAE = serious adverse event; tid = three times daily

Relevant medical history (year of onset/year of resolution) included: Arthralgia (joint pain, wrist pain), back pain, headache, and pain (20[redacted]), and iron overload (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: Ibuprofen, folic acid, eculizumab, intrauterine contraceptive device, ciprofloxacin, codeine phosphate, and omeprazole.

治験責任医師の見解：「腎盂腎炎」、「シュワン細胞腫」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]				
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy				
Demography (Age/Sex/Race)	5[redacted]/Female/Asian				
Treatment Assignment	Danicopan (100 mg tid since Day 1 and the dose was increased to 150 mg on Day 8)				
Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness Criteria**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
溶血 (Breakthrough hemolysis)	Study Day 948	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/Resolved/ Study Day 954	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; ID = identification; SAE = serious adverse event; tid = three times daily

Relevant medical history (year of onset/year of resolution) included: Bone marrow failure (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: Folic acid, eculizumab, and phenoxymethylpenicillin.

治験責任医師の見解：「溶血」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]				
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☒ AE of Special Interest ☐ Pregnancy				
Demography (Age/Sex/Race)	5[redacted]/Female/White				
Treatment Assignment	Danicopan (100 mg tid since Day 1 and dose was increased to 150 mg tid on Day 1184)				
Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness Criteria**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (Elevated ALT)	Study Day 322	Nonserious	Recovered/Resolved/ Study Day 339	Related	Dose not changed
発熱 (Fever)	Study Day 334	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/resolved/ Study Day 336	Related	Dose not changed
発熱 (Fever of unknown origin)	Study Day 638	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/resolved/ Study Day 639	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; ID = identification; SAE = serious adverse event; tid = three times daily

Relevant medical history (year of onset/year of resolution) included: Pancytopenia and factor II mutation (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: Levothyroxine sodium, folic acid, eculizumab, phenoxymethylpenicillin potassium.

治験責任医師の見解：「発熱」（Fever）は治験薬と関連あり、「発熱」（Fever of unknown origin）は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]				
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy				
Demography (Age/Sex/Race)	6[redacted]/Male/White				
Treatment Assignment	Danicopan (150 mg tid since Day 1 and the dose was increased to 200 mg tid on Day 486)				
Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness Criteria**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
肺炎 (Lung infection - pneumonia)	Study Day 145	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/ Resolved/ Study Day 152	Not related	Dose not changed
ウイルス性気管気管支炎 (Viral tracheobronchitis)	Study Day 461	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/ Resolved/ Study Day 463	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; ID = identification; SAE = serious adverse event; tid = three times daily

Relevant medical history (year of onset/year of resolution) included: Disturbance in attention and psoriasis, (20[redacted]), depression (20[redacted]), neutropenia and anemia (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: Amfetamine aspartate / amfetaminesulfate / dexamfetamine saccharate / dexamfetamine sulfate, calcium citrate, phenoxymethylpenicillin potassium, vitamins NOS, folic acid, vitamin B12 NOS, cholecalciferol, eculizumab, calcipotriol, clobetasol, aripiprazole, escitalopram oxalate, filgrastim, iron, and zinc.

治験責任医師の見解：「肺炎」、「ウイルス性気管気管支炎」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]				
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy				
Demography (Age/Sex/Race)	2[redacted]/Female/Black or African American				
Treatment Assignment	Danicopan (150 mg tid since Day 1)				
Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness Criteria**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
膵炎 (Pancreatitis)	Study Day 1015	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/Resolved/ Study Day 1016	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; ID = identification; SAE = serious adverse event; tid = three times daily

Relevant medical history (year of onset/year of resolution) included: Nausea (20[redacted]/20[redacted]), anxiety and insomnia (20[redacted]/[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: Eculizumab, alprazolam, and penoxymethylpenicillin potassium.

治験責任医師の見解：「膵炎」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]				
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☒ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy				
Demography (Age/Sex/Race)	7[redacted]/Female/White				
Treatment Assignment	Danicopan (100 mg tid since Day 1)				
Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness Criteria**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
肺水腫 (Pulmonary edema)	Study Day 2	Life threatening, required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, medically significant	Recovered/Resolved/ Study Day 3	Not related	Drug withdrawn

Abbreviations: AE = adverse event; ID = identification; SAE = serious adverse event; tid = three times daily

Relevant medical history (year of onset/year of resolution) included: Cerebrovascular accident and deep vein thrombosis (20[redacted]/20[redacted]), cholelithiasis (20[redacted]/20[redacted]), pulmonary hypertension (20[redacted]/[redacted]), anxiety disorder and blood uric acid decreased (20[redacted]/[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: Eculizumab, pantoprazole, erythropoietin, ursodeoxycholic acid, lorazepam, cyanocobalamin, allopurinol, canrenone, furosemide, bisoprolol, nifedipine, benzathine benzylpenicillin, and warfarin.

治験責任医師の見解：「肺水腫」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]				
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☒ AE of Special Interest ☐ Pregnancy				
Demography (Age/Sex/Race)	1[redacted]/Male/White				
Treatment Assignment	Danicopan (100 mg tid since Day 1 and the dose increased to 150 mg tid on Day 99)				
Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness Criteria**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
血中ビリルビン増加 (blood bilirubin increased grade)	Study Day 1	Nonserious	Recovered/resolved/ Study Day 8	Not related	Dose not changed
血中ビリルビン増加 (blood bilirubin increased)	Study Day 43	Nonserious	Recovered/resolved/ Study Day 84	Not related	Dose not changed
インフルエンザ様疾患 (Flu-like symptoms)	Study Day 343	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/resolved/ Study Day 344	Not related	Dose not changed
ヘモグロビン尿 (Hemoglobinuria)	Study Day 343	Required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	Recovered/resolved/ Study Day 344	Not related	Dose not changed
血中ビリルビン増加 (blood bilirubin increased)	Study Day 953	Nonserious	Recovered/resolved/ Study Day 984	Not related	Dose not changed
血中ビリルビン増加 (blood bilirubin increased)	Study Day 1064	Nonserious	Recovered/resolved/ Study Day 1119	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; ID = identification; SAE = serious adverse event; tid = three times daily

Relevant medical history (year of onset/year of resolution) included: Bone marrow transplant (20[redacted]/20[redacted]), iron overload (20[redacted]/[redacted]), human herpes virus 6 viremia and graft versus host disease (20[redacted]/[redacted]), and blood bilirubin increased (20[redacted]/20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: Ciprofloxacin hydrochloride, acyclovir, melatonin, phenoxymethylpenicillin potassium, eculizumab, and pantoprazole sodium sesquihydrate.

治験責任医師の見解：「インフルエンザ様疾患」、「ヘモグロビン尿」は治験薬と関連なしと判断した。

17 第 2 相試験【ACH471-103】（海外）

1.1 試験の概要

海外で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-103】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 2 相試験【治験実施計画書番号：ACH471-103】

治験の標題： ACH471-100 試験を完了した発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象としてダニコパンの長期投与の有効性及び安全性を評価するオープンラベル試験	
治験実施計画書番号：ACH471-103	
治験実施施設： 4 施設	
治験期間： 試験開始日：2017 年 6 月 22 日 試験終了日（最後の患者の最終来院日）：2022 年 1 月 [redacted] 日	**開発段階：**第 2 相
目的： 主要目的 • PNH 患者に対するダニコパン長期投与の安全性及び有効性を評価する。 副次目的 • 患者報告アウトカム（PRO）に基づき PNH 患者の健康関連 QOL の指標を評価するとともに、ダニコパン長期投与中の健康関連 QOL の進展を評価する。	
方法： 本試験は、ACH471-100 試験でダニコパン単剤療法の臨床的有用性が示され、ダニコパン投与に関連する安全性上の懸念が認められなかった PNH 患者を対象として、ダニコパン単剤療法の長期安全性及び有効性を評価するためのオープンラベル継続投与試験である。臨床的有用性は、ヘモグロビン（Hb）及び／又は乳酸脱水素酵素（LDH）の血清中濃度の改善に基づき、治験責任医師が評価した。患者は ACH471-100 試験から ACH471-103 試験まで中断することなく同じ用量でダニコパンの投与を継続することができた。 ACH471-100 試験のベースライン値を ACH471-103 試験のベースライン値として用いた。ACH471-100 試験の Day 84（最終来院時）は ACH471-103 試験の Day 1（Week 1）であり、ACH471-100 試験の Day 84 のデータを ACH471-103 試験の Day 1 のデータとした。 ACH471-103 試験では、臨床的有用性を管理するため、又は安全性や忍容性の理由から、治験責任医師によって用量の増量又は減量を可能とした。臨床的有用性、安全性、薬物動態（PK）及び薬力学的作用（PD）データを評価した後、25 mg ずつ、最高 250 mg 1 日 3 回（TID）まで増量可能とした。増量の 72～84 時間後に LDH 及び肝機能検査（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［GGT］及びアルカリホスファターゼ［ALP］）を評価することとした。新たな用量で約 2 週間投与した後、次回来院時に他のすべての安全性及び有効性評価に加えて投与前の PK 検体採取を行うこととした。 安全性上の理由、又は治験実施計画書に規定した中止基準（ダニコパンと関連のある重篤な有害事象、基準値上限［ULN］の 8 倍超の ALT 又は AST、ULN の 5 倍超の ALT 又は AST が 2 週間	

を超えて継続、臨床的に重要な総ビリルビンのベースライン値からの増加を伴う ULN の 3 倍超の ALT 又は AST、又は患者にとって投与継続が望ましくないと治験責任医師が判断したその他の理由）に該当した場合には、どの時点であっても治験責任医師が投与を中止できることとした。試験を中止した患者はダニコパンの用量を漸減し、ダニコパンの最終投与から約 2 週間後に追跡調査来院を完了することとした。治験依頼者の別の試験に移行した患者はダニコパンの用量を漸減する必要はなく、追跡調査来院の完了も不要とした。

患者数（計画時及び解析時）：

ACH471-100 試験で治験薬が投与された 10 名のうち 8 名が当該試験を完了し、ACH471-103 試験に登録された。ACH471-103 試験では 8 名全員を最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

以下の基準をすべて満たす患者を本試験の組入れ対象とした。

1. ACH471-100 試験で投与を完了しており、かつダニコパンの臨床的有用性が示され、安全性又は忍容性に重大な懸念がないこと。
2. 妊娠可能な女性は、同意書に署名した日から治験薬の初回投与日（Day 1）まで、許容される避妊法を使用すること、及び治験薬の初回投与日から最終投与の 30 日後まで、極めて有効な避妊法を使用することに同意しなければならない。また、妊娠可能な女性は、スクリーニング時の血清妊娠検査及び Day 1 の尿妊娠検査が陰性でなければならない。
   妊娠する可能性がない女性は避妊法を使用する必要はない。
3. 不妊手術を受けていない男性は、治験薬の初回投与日から最終投与の 90 日後までコンドームを使用することに同意しなければならない。さらに、治験薬の初回投与日から最終投与の 90 日後まで、妊娠可能な女性パートナーに対して極めて有効な避妊法を使用することに同意しなければならない。
   不妊手術を受けた男性は、追加の避妊法を使用する必要はない。
   男性は、試験期間中及び治験薬の最終投与後 90 日間は精子を提供しないことに同意しなければならない。
4. 文書による同意取得に応ずる者。
5. 常に移動手段や電話が利用できる状況にあり、救急医療センターから 1 時間以内の場所に滞在できる者。

［除外基準］

以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

1. ACH471-100 試験への参加中に、ダニコパンの投与継続が不適切と治験責任医師が判断した臨床的に重要な合併症が発現した。
2. ACH471-100 試験への参加中に、本試験への参加が不適切、又は患者を過度のリスクにさらすと治験責任医師が判断した臨床的に重要な臨床検査値異常が発現した。
3. 妊娠中、授乳中、若しくは試験期間中又は治験薬投与後 90 日以内に妊娠を計画している女性。又は、妊娠中、授乳中、若しくは試験期間中又は治験薬投与後 90 日以内に妊娠を計画している女性パートナーを持つ患者。

治験薬、用法・用量：

ダニコパンは、含量 50 mg、75 mg 又は 100 mg の錠剤として経口投与した。ACH471-103 試験に移行した患者は、ACH471-100 試験への参加を完了した時点と同じ用量でダニコパンの投与を継続した。2 名が 150 mg TID、4 名が 175 mg TID、2 名が 200 mg TID で開始した。治験責任医師及び治験依頼者の判断により、さらなる臨床的有用性が期待される場合は 25 mg ずつ、最大 250 mg TID までの用量漸増を実施した。本試験終了時、4 名は開始用量のままであったが、2 名は 200 mg TID、2 名は 250 mg TID まで増量していた。

治療期間：

ACH471-103 試験全体の期間は、最初の患者への投与から最後の患者の来院まで 4.5 年間であった。多くの患者が約 2 年間試験を継続し、2 名は 3 年を超えて試験を継続した。

評価項目：

主要評価項目

有効性：

- LDH 値のベースラインからの変化量
- 赤血球輸血を受けていない状態での Hb 値のベースラインからの変化量
- 網状赤血球数のベースラインからの変化量
- 輸血した赤血球単位数及び輸血回数
- 以下のバイオマーカーのベースラインからの変化量：遊離 Hb、ハプトグロビン、全血球成分、PNH クローンサイズ、D 因子濃度、補体第二経路活性、D ダイマー、直接クームス

安全性：

- 身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合

副次評価項目

- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue（FACIT-Fatigue）scale のベースラインからの変化量
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30（EORTC-QLQ-C30）domain scale のベースラインからの変化量

統計手法：

ACH471-100 試験の最終日（Day 84）を ACH471-103 試験の Day 1（Week 1）とし、ACH471-100 試験のベースライン値を ACH471-103 試験のベースライン値とした。

有効性解析は最大の解析対象集団を対象とし、連続変数は記述統計量（n、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値）、カテゴリー変数は実数及び割合を示した。LDH、Hb、網状赤血球数の測定値及びベースラインからの変化量を来院別に要約した。各患者の赤血球輸血の実施をカウントし、連続変数の記述統計量を用いて赤血球輸血回数を要約した。経時的プロットでは、実測値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値の推移を示した。

安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。有害事象を発現した患者の数及び割合、並びにすべての有害事象、治験薬との関連性別、有害事象共通用語規準（CTCAE）重症度 Grade 別、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、その他の重要な有害事象を評価した。臨床検査項目、バイタルサイン、心電図の各カテゴリーは、各来院時の実測値とベースラインからの変化量の記述統計量を示した。臨床検査結果を「低値」「正常値」又

は「高値」に分類し、治験薬投与下で発現した最も高い Grade 別に要約した。FACIT-Fatigue Scale（Version 4）の総スコア及びベースラインからの変化量は、来院時別に要約した。EORTC-QLQ-C30（Version 3）は、scale 及び single-item の尺度を 0 から 100 までのスコアに変換し、各 scale／single-item の尺度のすべてのスコア及びベースラインからの変化量を来院時別に要約した。

結果の要約：

内訳

8 名が ACH471-100 試験を完了し、ACH471-103 試験に登録された。このうち 6 名（75%）は ACH471-103 試験を完了し、投与を中断することなく治験依頼者の別の試験に移行したため、用量漸減は実施されなかった。試験を中止し、用量漸減を実施した患者は 2 名（25%）であり、このうち 1 名（12.5%）は同意を撤回し、投与を中止した。残りの 1 名（12.5%）はダニコパンの投与を完了したが、追跡調査来院を実施しなかった。

人口統計学的特性及びベースライン特性：

治験薬を投与した 8 名の多く（75%）は白人で、男性が 4 名（50%）、女性が 4 名（50%）であり、年齢は 16.9～62.5 歳（平均年齢±SD：37.51±14.752 歳）であった。ニュージーランドから 5 名（62.5%）、イタリアから 2 名（25%）、韓国から 1 名（12.5%）が参加した。PNH の平均罹病期間は 64.23 ヵ月（範囲：2.3～119 ヵ月）であった。PNH 及び再生不良性貧血以外に特筆すべき病歴はなかった。ACH471-100 試験でのダニコパンの初回投与前 3 年以内に 4 名が 1 回以上の輸血を受けており、そのうち 3 名は輸血製剤として濃厚赤血球を投与されていた。輸血回数の平均値は 4.38 回であり、輸血製剤使用単位の平均値は 7 単位であった。

曝露：

ACH471-103 試験の患者は、ACH471-100 試験の参加完了時と同じ用量でダニコパンの投与を継続した。ACH471-103 試験の試験期間全体で、4 名は開始用量で維持された（2 名が 150 mg TID、1 名が 175 mg TID、1 名が 200 mg TID）。2 名は開始用量の 175 mg TID から 200 mg TID に増量した。1 名は開始用量の 200 mg TID から 225 mg TID、さらに 250 mg TID に増量した。また、1 名は開始用量の 175 mg TID から 200 mg TID、225 mg TID、さらに 250 mg TID に増量した。ACH471-103 試験の服薬遵守率の平均値（±SD）は 101.75%（±6.492%）であり、範囲は 90.7%～111.4%であった。ダニコパンへの推定曝露期間の平均値（±SD）は 809.63（±288.318）日であり、実際の 1 日用量の平均値（±SD）は 577.13（±99.855）mg であった。

ACH471-103 試験の主要評価項目の結果：

有効性

- LDH 値のベースラインからの変化量：すべての評価時点で LDH の平均値はベースラインと比較して減少した。ACH471-100 試験で認められた LDH 値の低下は ACH471-103 試験でも維持された。2 年を超えるダニコパンの投与期間中、LDH 値は安定して推移した。個々の LDH 値の多くは ULN を超えていた。
- Hb 値のベースラインからの変化量：全般的に、すべての評価時点で Hb 値はベースラインと比較して増加した。ACH471-100 試験で認められた Hb 値の改善は維持され、2 年を超えるダニコパンの投与期間全体で安定していた。個々の測定値の多くは正常範囲内であった。

- 網状赤血球数のベースラインからの変化量：網状赤血球数は、2 年を超えるダニコパンの投与期間全体で安定していた。個々の網状赤血球数の多くは正常範囲内であった。
- 輸血した赤血球単位数及び輸血回数：ACH471-103 試験では 3 名が赤血球輸血を受け、平均 3.4 回の輸血で平均 6.5 単位の赤血球が輸血された。輸血の理由は、Hb 低値（すべての来院時に輸血を実施）（1 名）、重篤な有害事象（持続する溶血に至った伝染性単核症）（1 名）、重篤な有害事象（ブレイクスルー溶血）（追跡調査来院時に輸血を実施）（1 名）であった。
- その他のバイオマーカーのベースラインからの変化量：
  - 直接ビリルビンの平均値は、ベースラインと比べて Week 169 まで比較的安定して推移した。
  - 遊離 Hb の平均値は、ベースラインと比較して経時的に増加した。Week 73、Week 97 及び Week 105 にピークに達した後、Week 169 までにベースライン及び Week 1 のレベル近くまで低下した。
  - ハプトグロビンの平均値は Week 1 から Week 73 まで安定していた。
  - ベースライン後の PNH クローンサイズの平均値はベースラインより大きく、Week 1、Week 25、Week 49 及び Week 73 時点で安定していた。
  - D ダイマーの平均値は Week 1 時点でベースラインから増加し、Week 161 までの評価期間で変動した（ベースラインと比較して増加及び減少）。1 名で、Week 89 までのすべての来院時（Week 65 を除く）に 1000 mg/FEU を超える D ダイマー値のベースラインからの変化が認められ、これが観察された変動の一因であった。これらの変動に関連した有害事象はなかった。
  - ベースライン時に検査した患者では直接クームス試験は陰性であり、Week 9 の 1 名（弱陽性）及び Week 33 の 1 名（結果は判定不能）を除き、本試験のベースライン後のすべての評価時点で陰性であった。
  - 補体第二経路活性のバイオマーカーの平均値は、ベースラインと比較して、すべての来院時に低下した。
  - D 因子のバイオマーカーの平均値はベースラインの平均値と比較して変動したが、明らかな経時的傾向は認められなかった。

安全性

- 有害事象は 8 名全員に発現した。有害事象の多くは Grade 1 及び Grade 2 であり、ダニコパンと関連なしと判断された。
- 多く認められた（発現患者数 2 名以上）Grade 2 の有害事象は「発熱」及び「溶血」であった。Grade 3 の有害事象は「膀胱炎」、「溶血」、「伝染性単核症」が各 1 名に発現した。Grade 4 の有害事象は発現しなかった。
- 治験薬との関連性が否定できない有害事象は 2 名に発現し、「錯感覚」（1 名、ダニコパン 200 mg TID）と、「嚥下障害」及び「ヘモグロビン尿」（1 名、ダニコパン 175 mg TID）であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象はすべて Grade 1 であり、治療又はダニコパンの用量調節を行うことなく消失した。
- 重篤な有害事象は 3 名に発現し、Grade 3 の「膀胱炎」及び「溶血」（1 名、ダニコパン 150 mg TID）、Grade 3 の「伝染性単核症」（1 名、ダニコパン 150 mg TID）、Grade 2 の「胃腸炎」及び「発熱」（1 名、ダニコパン 175 mg TID）であった。重篤な有害事象はいずれもダニコパン

投与と関連がなく、併用薬の投与により消失し、ダニコパンの用量変更は行われなかった。
- 死亡は認められなかった。また、妊娠、有害事象によるダニコパンの投与中止又は試験中止、特に注目すべき有害事象（髄膜炎菌感染症又は肝酵素上昇）も認められなかった。有害事象による用量調節もなかった。
- 臨床検査値異常の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 は少数であった。Grade 4 は認められなかった。有害事象として記録された生化学的検査又は心電図の異常はなかった。バイタルサインの測定値に臨床的に重要な所見は認められなかった。

副次評価項目の結果：
- FACIT-Fatigue Scale の平均スコアでは、ベースラインから 5 点以上の臨床的に重要な改善が 8 名中 5 名に認められた。多くの時点で 8 名中 5 名のスコアは一般集団の平均値（43.6）よりも高かった。
- 全般的健康状態／生活の質（QOL）scale の平均スコアは、多くの来院時で改善、又はベースライン値に維持された。追跡調査来院時（ダニコパンの最終投与から約 2 週間後）には、スコアはベースライン値未満に低下した。

薬物動態の結果：
ACH471-103 試験では、ダニコパンの定常状態での経時的な血漿中トラフ濃度の平均値は、各用量で維持された。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する解析：
ACH471-103 試験では、COVID-19 に関連する治験実施計画書からの逸脱が患者 3 名（計 9 件）に認められ、それらは主にパンデミック中の来院不履行によるものであった。本試験では COVID-19 に関連する有害事象は発現しなかった。COVID-19 は、本試験での有効性及び安全性の評価に影響を及ぼさないと考えられた。

結論：
- 長期継続投与試験である ACH471-103 試験では、ACH471-100 試験で認められた溶血関連の多くの臨床検査マーカー（LDH、Hb、網状赤血球数、ビリルビン、PNH クローンサイズ）の改善効果が維持された。
- 多くの患者で、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの増加が認められた。ACH471-100 試験で認められた臨床的に重要なスコアの改善は、ACH471-103 試験でも維持された。
- 全体として、2 年を超えて投与した場合のダニコパンの安全性及び忍容性は、150 mg TID～250 mg TID の用量範囲で良好であった。

報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

本試験では治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたが、これらの逸脱は本試験の評価に大きな影響を及ぼさないと判断した。

18 第 3 相試験【ALXN2040-PNH-301】（国際共同）

1.1 試験の概要

本邦からも参加した国際共同第 3 相試験【治験実施計画書番号：ALXN2040-PNH-301】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 3 相試験【治験実施計画書番号：ALXN2040-PNH-301】

治験の標題： 臨床的に血管外溶血（EVH）を有する発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象として、補体 C5 阻害薬（ラブリズマブ又はエクリズマブ）に追加投与したときのダニコパン（ALXN2040）を評価する第 3 相試験	
治験実施計画書番号：ALXN2040-PNH-301	
治験実施施設：80 施設	
治験期間： 最初の患者をランダム割付けした日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**開発段階：**第 3 相
目的： **主要目的：** • 補体 C5（C5）阻害薬に追加投与したときの投与 12 週時点でのダニコパンの有効性を、プラセボと比較検討する。 **副次目的：** **主な副次目的：** • C5 阻害薬に追加投与したときの投与 12 週時点でのダニコパンの有効性を、輸血なしでのヘモグロビン（Hb）濃度の変化量を指標としてプラセボと比較検討する。 • C5 阻害薬に追加投与したときの投与 12 週時点でのダニコパンの有効性を、輸血回避を指標としてプラセボと比較評価する。 • C5 阻害薬に追加投与したときの投与 12 週時点でのダニコパンの有効性を、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-F）スコアを指標としてプラセボと比較検討する。 • C5 阻害薬に追加投与したときのダニコパンの有効性を、網状赤血球数を指標としてプラセボと比較検討する。 **その他の副次目的：** • C5 阻害薬に追加投与したときの投与 24 週時点でのダニコパンの有効性を、ダニコパンを 24 週間投与した患者の輸血の必要性を指標として評価する。 • C5 阻害薬に追加投与したときの投与 12 週時点でのダニコパンの有効性を、輸血の必要性を指標としてプラセボと比較検討する。 • C5 阻害薬に追加投与したときの投与 24 週時点でのダニコパンの有効性を、FACIT-F スコアを指標として評価する。 • C5 阻害薬に追加投与したときのダニコパンの有効性を、Hb 濃度の安定化を指標として評価する。 • C5 阻害薬に追加投与したときの投与 24 週時点でのダニコパンの有効性を、Hb 濃度の輸血な	

しての安定化を指標として評価する。
- その他の PNH 患者に関連する臨床検査マーカーを評価する。

探索的目的：
- ダニコパンを追加投与後 24 週間の患者報告アウトカム及び他の生活の質（QOL）を評価する。
- ダニコパンの薬物動態（PK）及び薬力学的作用（PD）の特性を明らかにする。

安全性の目的：
- C5 阻害薬に追加投与したときの投与 24 週時点のダニコパンの安全性及び忍容性を評価する。
- C5 阻害薬に追加投与したときの、延長投与期でのダニコパンの安全性及び忍容性を評価する。

方法：

本試験は、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。本試験は、二重盲検期（12 週間）、ダニコパン継続投与期（12 週間）、延長投与期（最長 2 年間）で構成される。いずれの期間でもすべての患者に対し、基礎療法のラブリズマブ又はエクリズマブは継続して投与される。
- 二重盲検期（12 週間）：ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与として、ダニコパンを 1 日 3 回（TID）投与する群（以下、ダニコパン群）又はプラセボを投与する群（以下、プラセボ群）に 2：1 の比で患者をランダムに割り付け、治験薬を 12 週間投与する。
- ダニコパン継続投与期（12 週間）：投与 12 週時点以降は、プラセボ群の患者はダニコパンに切り替え、ダニコパン群の患者はダニコパンが継続して投与される。
- 延長投与期（最長 2 年間）：投与 24 週時点以降は、すべての患者は延長投与期に移行し、投与 24 週時点と同じ用量でダニコパンを最長 2 年間投与できる。延長投与期が 1 年経過した後は、ダニコパンの投与を中断せずに ALXN2040-PNH-303 試験へ移行可とした。

患者数（計画時及び解析時）：

計画時：84 名

解析時：安全性解析対象集団（Interim Safety Analysis Set）86 名（日本人 12 名）、有効性解析対象集団（Interim Efficacy Analysis Set）63 名（日本人 7 名）、薬物動態解析対象集団 83 名（日本人 12 名）、薬力学的作用解析対象集団 85 名（日本人 12 名）

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

以下の基準すべてに該当する患者を組入れ可とした。
1. PNH と診断されている者。
2. 以下の臨床的 EVH 所見を有する者。
   - 網状赤血球数が 120×10^9/L 以上の貧血（Hb 濃度が 9.5 g/dL 以下）
3. Day 1 前の 6 ヵ月間以上、既承認の C5 阻害薬が承認用量（又はそれ以上）で投与され、Day 1 前の 24 週間以上、用量や投与間隔を変更していない者。エクリズマブからラブリズマブに切り替えた患者では、Day 1 の前にラブリズマブの導入用量及び 3 回の維持用量（最低 24 週間）が投与されていること。管理上の理由／患者の利便性のために規定の間隔外に実施される投与は、規定の投与間隔の変更とはみなさず、ランダム化前にメディカルモニターと協議すること。
4. 血小板数が 30,000/μL 以上で、血小板輸血を必要としない者。
5. 好中球絶対数が 500/μL 以上である者。
6. 過去 3 年以内又は治験薬投与開始時点で髄膜炎菌ワクチンを接種していること。髄膜炎菌ワク

チン接種後 2 週間以内に治験薬の投与を開始した場合、ワクチン接種から 2 週間後まで適切な抗生物質を投与すること。
7. 18 歳以上（又は各国の法的要件に従った成人の最低年齢以上）である者。
8. 妊娠可能な女性患者は、同意書に署名した日から基礎治療である C5 阻害薬の添付文書で規定された期間まで有効かつ許容可能な避妊法を用いること。妊娠可能な女性患者は、スクリーニング時点で血清妊娠検査が陰性であり、かつ Day 1 に尿妊娠検査が陰性であること。
9. 妊娠可能でないことが文書で証明されている女性患者は避妊法を用いる必要はない。
10. 男性患者は、Day 1 から最終投与 90 日後までの間、妊娠可能な女性パートナーとの間で、有効かつ許容可能な避妊法を用いること。
    - 精管切除を受けた男性患者は、他の避妊法を用いる必要はない。
    - 本試験に参加している間及び治験薬の最終投与後 90 日間は精子提供をしないこと。
11. 同意説明文書や本治験実施計画書に記載されている要件及び制限を遵守することに同意した上で同意書に署名する者。
12. 救急医療を受けることが可能な者。
13. 鉄、葉酸、及びビタミン B_{12} 補給療法中の患者は、Day 1 前の 30 日間以上、用量が一定している場合は組入れ可とする。

［除外基準］
以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。
1. 大規模な臓器移植歴（心臓、肺、腎臓、肝臓等）、又は造血幹細胞移植（HSCT）歴がある者。
2. 再生不良性貧血又は他の骨髄不全を有し、HSCT、抗胸腺細胞グロブリン、免疫抑制薬を含む他の治療を必要とする者。ただし、Day 1 前の 12 週間以上、一定の用法・用量で免疫抑制薬が投与されており、投与 24 週時点まで維持される場合は組入れ可とする。
3. C5 阻害薬（ラブリズマブ又はエクリズマブ）以外の別の治験薬が投与され、試験登録までに 30 日、又は治験薬の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方の期間）が経過していない者。
4. 補体欠損症であることが確認されている、又はその疑いがある者。
5. 基礎疾患である出血異常（凝固因子欠損、特発性血小板減少性紫斑病、フォンウィルブランド病等）又はその他の病態により、PNH を主たる原因としない貧血に至った者。
6. 細菌又はウイルスによる活動性の感染症、体温が 2 日間連続で 38°C 超、又は治験薬投与開始前 14 日以内の熱性疾患を有する者。
7. 試験参加に不適格と考えられる、臨床的に重要な疾患の既往又は合併がある者（例：患者の状態の悪化、患者の安全性や試験結果に影響を及ぼす可能性がある場合）。
8. スクリーニング時に以下の臨床検査値異常を有する者。
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 2 倍超（血清フェリチン値 500 ng/mL 以上と定義される肝鉄過剰の場合は ULN の 3 倍超）。鉄過剰があり、ALT が ULN の 2 倍超の場合は、事前にメディカルモニターと協議し、個別に判断する。
    - 直接ビリルビン値が ULN の 2 倍超。ただし、以下のような事例は組入れ可とする。
        - 治験担当医師の見解で EVH により直接ビリルビン値が ULN の 2 倍超の場合
        - ジルベール症候群であることが確認されている場合（ジルベール症候群が疑われる場合には、スクリーニング時に検査を実施する）
9. その他の臨床的に重要な臨床検査値の異常があり、試験参加が不適格である、又は試験に参加

した場合に患者に不当な危険を及ぼす可能があると判断された者。
10. 妊娠中、授乳中、又は試験期間中あるいは治験薬投与後 90 日間以内に妊娠を希望する女性患者。
11. 胆汁うっ滞を有する者。
12. B 型肝炎感染（B 型肝炎表面抗原陽性、又は B 型肝炎コア抗体陽性であり、B 型肝炎表面抗体陰性）又は C 型肝炎感染（C 型肝炎ウイルス陽性）が確認されている者。ただし、スクリーニング時点で治療効果や持続性ウイルス学的著効が記録されている場合は組入れ可とする。
13. スクリーニング時点でヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染している者（HIV 抗体陽性）。
14. 推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 未満、又は透析中である者。
15. ダニコパンやその賦形剤に対する過敏症を有する者。

治験薬、用法・用量：

ダニコパンは一錠中 50 又は 100 mg 含有のフィルムコーティング錠として提供され、100 mg TID、150 mg TID 又は 200 mg TID で食後投与として経口投与された。外観上識別不能なプラセボ錠を使用した。

ダニコパンの開始用量は 150 mg TID で 200 mg TID まで増量可とした。治験実施計画書の改訂第 3 版までは「ALT 又は直接ビリルビンのスクリーニング値が ULN の 1.5 倍超の患者では、100 mg TID で投与を開始する」こととしていたが、ダニコパンの臨床試験での安全性、PK、PD、有効性のデータを再検討した結果、開始用量は 150 mg TID が適切であると判断され、治験実施計画書の改訂第 4 版以降は 100 mg TID の開始用量の記載は削除された。この改訂第 4 版の発行時点でダニコパンを 100 mg TID で投与されていた患者は 150 mg TID に増量された。早期中止する場合には、ダニコパンの用量を 6 日間かけて漸減することとした。

投与 4 週時点の Hb 濃度がベースラインから 2 g/dL 以上増加していない場合、又は過去 4 週間に輸血を受けている場合、投与 6 週時点で増量可とした。投与 10 週時点又は投与 16 週時点のいずれかの時点の Hb 濃度が、ベースライン時から性別での基準範囲の中間値までに回復していない場合、若しくは過去 4 週間に輸血を受けていた場合、投与 12 週時点又は投与 18 週時点で増量可とした。200 mg TID が投与されておらず、同じ用量が 4 週間以上投与されていた場合、投与 24 週時点で 200 mg TID へ増量可とした。

治療期間：

二重盲検期：12 週間、ダニコパン継続投与期：12 週間、延長投与期：最長 2 年間

評価項目：

主要評価項目：

- 投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量

主な副次評価項目：

- 投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合
- 投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合
- 投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインから変化量
- 投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量

その他の副次評価項目：

- 投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の変化量（ダニコパン継続投与開始前 24 週間と比較）

- 投与開始から 24 週間、輸血回避できた患者の割合
- 投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の変化量
- 投与 24 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量
- ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、後半 12 週間に Hb 濃度の安定化がみられた患者の割合
- 投与 24 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合
- 投与 12 週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量
- 投与 12 週時点の PNH 赤血球クローンのサイズ、及び PNH 赤血球への C3 フラグメントの沈着の変化量
- 投与 12 週時点の乳酸脱水素酵素（LDH）値の変化量
- 投与 12 週時点及び投与 24 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合

探索的評価項目：

- 投与 12 週時点の European Quality of Life Health 5-item questionnaire dimensions 3 level （EQ-5D-3L）スコアのベースラインからの変化
- 投与 24 週時点の EQ-5D-3L スコアのベースラインからの変化
- 投与 12 週時点の European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30（EORTC-QLQ-C30）スコアのベースラインからの変化
- 投与 24 週時点の EORTC-QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化
- 投与 12 週時点の Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Anemic Symptoms （WPAI：ANS）のベースラインからの変化
- 投与 24 週時点の WPAI:ANS のベースラインからの変化
- 投与 12 週時点の医療資源利用率（Healthcare Resource Utilization, HRU）のベースラインからの変化
- 投与 24 週時点の HRU のベースラインからの変化

薬物動態及び薬力学的作用：

- ダニコパンの血漿中濃度の推移
- 薬力学的バイオマーカーのベースラインからの変化量

安全性評価項目：

- 二重盲検期及びダニコパン継続投与期での有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値異常、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合
- 延長投与期での有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値異常及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合

統計手法：

有効性

有効性の主要評価項目である「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」のダニコパン群とプラセボ群の比較では、MMRM を用いて解析した（両側有意水準 0.05）。このモデルでは投与群、来院時期、投与群と来院時期の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン時点の Hb 濃度及びランダム化層別因子である輸血歴を連続変数の共変量とした。輸血後 4 週間に測定された Hb 濃度は主解析の MMRM モデルには含めないこととした。この主要評価項目で統計学的な有意差（両側有意水準 0.05）が認められた場合、4 つの主な副次評価項目を階層的に閉

手順で検定し、統計学的な有意差（両側有意水準 0.05）が認められなかった場合、残りの評価項目の統計学的な検定は実施しない（名目的に p 値を算出）こととした。本試験では、目標登録患者数 84 名の約 75%（63 名）が二重盲検期（12 週間）を終了（完了又は中止）した時点で中間解析を行い、有効性による治験の早期中止を評価することとした。規定したα消費関数に従い、中間解析を実施した場合の群間差の統計学的有意差を示す有意水準は、主要評価項目では両側 0.018、主な副次評価項目では両側 0.042 とし、最終解析での有意水準は主要評価項目では両側 0.046、主な副次評価項目では両側 0.024 とすることとした。

安全性

有害事象、重篤な有害事象を発現した患者数及びその割合を器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別、治験薬との関連性別、重症度別に示した。臨床検査値は、中央検査機関で測定したパラメータの各来院時点の実測値及びベースラインからの変化量を投与群別に記述的に要約した。また、Grade 3 以上（米国国立がん研究所［NCI］-有害事象共通用語規準［CTCAE］）の臨床検査値異常の発現割合を要約した。

結果の要約：

目標登録患者数 84 名の約 75%（63 名）が 12 週間の投与期間（二重盲検期：12 週間）を終了（完了又は中止）した時点（2022 年 6 月 28 日）でデータをカットオフして中間解析を実施した。本報告では FDA の指示に従い、[redacted]（[redacted]）[redacted]（[redacted]）した時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）でデータをカットオフして実施した追加解析の結果を示す。

本試験では、中間解析結果のもと、データモニタリング委員会の勧告により、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験依頼者に対する盲検性が解除された。なお、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の追加解析データカットオフ時点まで、治験責任医師及び患者に対する盲検性は維持されていた。本報告では、追加解析データカットオフ時点までの安全性データを含めることによってダニコパンの包括的な安全性を評価した。

解析対象集団：

12 週間の投与期間（二重盲検期）を終了（完了又は中止）した 63 名（ダニコパン群 42 名［日本人 5 名］、プラセボ群 21 名［日本人 2 名］）を有効性の主解析対象集団である Interim Efficacy Analysis Set とした。Per Protocol Set は Interim Efficacy Analysis Set と同じであった。また、治験薬が投与された 86 名（ダニコパン群 57 名［日本人 8 名］、プラセボ群 29 名［日本人 4 名］）を Interim Safety Analysis Set とした。

患者の内訳：

データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、治験薬が投与された 86 名（ダニコパン群：57 名、プラセボ群：29 名）のうち、71 名（ダニコパン群：48 名、プラセボ群：23 名）が投与 12 週時点までの二重盲検期を完了、11 名が継続中、4 名が中止していた。また、完了した 71 名がダニコパン継続投与期に移行し、このうち 60 名（ダニコパン群：40 名、プラセボ群：20 名）がダニコパン継続投与期を完了、10 名が継続中、1 名が中止していた。なお、Interim Efficacy Analysis Set（63 名）には二重盲検期に早期中止した 4 名中 2 名、ダニコパン継続投与期を完了した 60 名及び中止した 1 名が含まれた。

日本人集団では、治験薬が投与された 12 名（ダニコパン群：8 名、プラセボ群：4 名）のうち 11 名（ダニコパン群：7 名、プラセボ群：4 名）が投与 12 週時点までの二重盲検期を完了、1 名が継続中であった。また、完了した 11 名がダニコパン継続投与期に移行し、このうち 7 名（ダニコパン群：5 名、プラセボ群：2 名）がダニコパン継続投与期を完了、4 名が継続中であった。

人口統計学的及びベースライン特性：

Interim Safety Analysis Set（86 名）での同意取得時の年齢の平均値（標準偏差［SD］）は、ダニコパン群 52.8（17.00）歳、プラセボ群 52.9（14.34）歳であり、性別ではいずれの群でも女性の割合が高かった。人種ではいずれの群でも白人及びアジア人が大半を占めた。日本人はダニコパン群 8 名（14.0%）、プラセボ群 4 名（13.8%）であった。

Interim Efficacy Analysis Set（63 名）での PNH 診断時の年齢の平均値（SD）はダニコパン群で 44.20（16.588）歳、プラセボ群で 40.79（16.304）歳であった。また、投与中の C5 阻害薬の治療歴（ラブリズマブ又はエクリズマブの投与開始から治験薬投与開始までの期間）の平均値（SD）は、ダニコパン群 3.94（3.268）年、プラセボ群 4.54（3.966）年であった。

疾患特性として、ベースライン時点の Hb 濃度の平均値（SD）はダニコパン群 7.66（0.939）g/dL、プラセボ群 7.74（1.035）g/dL、網状赤血球絶対数の平均値（SD）はダニコパン群 236.37（91.381）× 10^9/L、プラセボ群 240.64（120.279）× 10^9/L であった。

曝露：

データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、治験薬が投与された 86 名のうちダニコパンが投与された患者は 80 名であり、ダニコパンの投与期間の中央値（範囲）は 264.0（5.0～623.0）日であった。残りの 6 名は、二重盲検期で試験を中止したプラセボ群の 2 名、データカットオフ時点で二重盲検期を継続中であったプラセボ群の 4 名であった。二重盲検期でのダニコパン群（57 名）の開始用量は 100 mg TID が 3 名、150 mg TID が 54 名であり、このうち 14 名が 200 mg TID へ増量した。データカットオフ時点で、ダニコパンが投与された 80 名のうち 55 名に 200 mg TID が投与された。

データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、治験薬が投与された日本人集団 12 名の全員にダニコパンが投与されており、ダニコパンの投与期間の中央値（範囲）は 160.0（5.0～350.0）日であった。二重盲検期での日本人集団のダニコパン群（8 名）の開始用量は全員が 150 mg TID であり、このうち 2 名が 200 mg TID へ増量した。データカットオフ時点で、ダニコパンが投与された日本人集団 12 名のうち 9 名に 200 mg TID が投与された。

有効性の結果：

<u>主要評価項目</u>

Interim Efficacy Analysis Set 全体での MMRM を用いた「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（標準誤差［SE］）はダニコパン群 2.940（0.2107）g/dL、プラセボ群 0.496（0.3128）g/dL で、その群間差（SE）は 2.444（0.3751）g/dL であり、プラセボ群と比較してダニコパン群で統計学的に有意かつ臨床的に重要な増加（2 g/dL 以上の増加）が認められた（$p < 0.0001$）。また、投与 2 週時点で既に「Hb 濃度のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値の群間差（SE）は 2.154（0.2792）g/dL であり（$p < 0.0001$）、治験薬投与開始後早期にダニコパン群での Hb 濃度の増加が認められ、この改善効果は投与 12 週時点まで維持されることが示さ

れた。
日本人集団でも、「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の平均値（SD）はダニコパン群（5 名）で 2.58（1.639）g/dL、プラセボ群（2 名）で−0.30（0.283）g/dL であり、Interim Efficacy Analysis Set 全体と同様の結果であった。

感度分析として再ランダム化法を用いた「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」でも、プラセボ投与時と比較してダニコパン群で統計学的に有意な増加が認められ、主解析で得られた結果が支持された（p = 0.0007）。
さらに、Hb 濃度の欠測値に対する感度分析としての tipping point analysis、及び輸血後 4 週間に測定された Hb 濃度を含む補足的解析からも主解析の結果が裏付けられた。

主な副次評価項目

（1）Interim Efficacy Analysis Set 全体での「投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」は、ダニコパン群 59.5%、プラセボ群 0%、群間差（95%信頼区間［CI］）は 46.9%（29.16、64.68）であり、統計学的な有意差が認められた（p < 0.0001）。
（2）Interim Efficacy Analysis Set 全体での「投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合」は、ダニコパン群 83.3%、プラセボ群 38.1%、群間差（95% CI）は 41.7%（22.67、60.77）であり、統計学的な有意差が認められた（p = 0.0004）。
（3）Interim Efficacy Analysis Set 全体での「投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群 7.97（1.128）、プラセボ群 1.85（1.581）、群間差（SE）は 6.12（1.894）であり、統計学的な有意差が認められた（p = 0.0021）。
（4）Interim Efficacy Analysis Set 全体での「投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群−83.8（8.93）× 10^9/L、プラセボ群 3.5（12.68）× 10^9/L、群間差（SE）は−87.2（15.25）× 10^9/L であり、統計学的な有意差が認められた（p < 0.0001）。
日本人集団でも、4 項目のすべての主な副次評価項目の結果は Interim Efficacy Analysis Set と同様であり、ダニコパンの良好な有効性が認められた。

その他の副次評価項目（投与 12 週時点）

（1）Interim Efficacy Analysis Set での「投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数の、投与開始前 12 週間からの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群−1.48（0.271）、プラセボ群−0.18（0.383）であり、群間差（SE）は−1.31（0.469）であった（p = 0.0072）。
Interim Efficacy Analysis Set での「投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群−0.92（0.174）、プラセボ群−0.21（0.246）であり、群間差（SE）は−0.72（0.301）であった（p = 0.0207）。
（2）Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の総ビリルビン値のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群−9.77（1.692）μmol/L、プラセボ群−2.15（2.377）μmol/L であり、群間差（SE）は−7.62（2.869）μmol/L であった（p = 0.0101）。また、「投与 12 週時点の直接ビリルビン値のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群−2.88（0.357）μmol/L、プラセボ群 0.30（0.503）μmol/L であり、群間差（SE）は−3.18（0.603）μmol/L であった（p < 0.0001）。
（3）Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の PNH 赤血球（II 型＋III 型）クローンサイ

ズのベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群 24.60（4.180）%、プラセボ群−3.04（5.864）%であり、群間差（SE）は 27.63（6.913）%であった（p = 0.0010）。「PNH 赤血球（III 型）クローンサイズのベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群 26.07（2.962）%、プラセボ群−1.36（4.950）%であり、群間差（SE）は 27.43（5.685）%であった（p < 0.0001）。

Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の PNH 赤血球の C3 フラグメント沈着のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）はダニコパン群−15.06（2.824）%、プラセボ群 0.89（4.394）%であり、群間差（SE）は−15.95（5.126）%であった（p = 0.0041）。

（4）Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン群−23.49（8.287）U/L、プラセボ群−2.92（11.914）U/L であった（p = 0.1569）。

（5）Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合」は、ダニコパン群 28.6%、プラセボ群 0%であり、群間差（SE）は 18.4%（p = 0.0080）であった。

<u>その他の副次評価項目（投与 24 週時点）</u>

（1）Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群（投与 12 週時点までダニコパンが投与され、投与 12 週時点以降もダニコパンが継続投与された患者）（41 名）でのダニコパンの「投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数の、投与開始前 24 週間からの変化量」の平均値（SD）は−2.8（5.45）、「投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の輸血回数の、投与開始前 24 週間からの変化量」の平均値（SD）は−1.5（2.68）であった。Interim Efficacy Analysis Set のプラセボ／ダニコパン群（投与 12 週時点までプラセボが投与され、投与 12 週時点以降はダニコパンに切り替えた患者）（20 名）でのダニコパンの「投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数の、投与開始前 12 週間からの変化量」の平均値（SD）は−2.1（2.10）、「投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の輸血回数の、投与開始前 12 週間からの変化量」の平均値（SD）は−1.3（1.21）であった。

（2）Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群で輸血回避できた患者の割合はダニコパンの投与開始から 24 週間維持されており、二重盲検期（12 週間）で 83.3%、ダニコパン継続投与期（12 週間）で 78.0%、二重盲検期及びダニコパン継続投与期（24 週間）で 73.2%であった。Interim Efficacy Analysis Set のプラセボ／ダニコパン群で輸血回避できた患者の割合は、二重盲検期（38.1%）と比べてダニコパン継続投与期（90.0%）で増加した。

（3）Interim Efficacy Analysis Set での「投与 24 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（SE）は、ダニコパン／ダニコパン群（39 名）で 6.12（1.335）、プラセボ／ダニコパン群（20 名）で 6.44（2.469）であった。

（4）Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群で「ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、後半 12 週間に Hb 濃度の安定化がみられた患者の割合」は 56.1%であった。

（5）Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群で「投与 24 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」は 46.3%であった。Interim Efficacy Analysis Set のプラセボ／ダニコパン群で「投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」は 0%（0/21 名）であったが、ダニコパンが投与開始された以降の「投与 24 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」は 35.0%（7/20 名）であった。

（6）Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群で「ダニコパンを 24 週間投与した

患者のうち、投与 24 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合」は 19.5%であった。
（7）Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン／ダニコパン群での投与 12 週時点の網状赤血球数の低下は投与 24 週時点まで維持された。
延長投与期の有効性
ダニコパン／ダニコパン群での投与 12 週時点及び投与 24 週時点の改善効果はその後も試験期間全体で維持され、ダニコパンの持続的な有効性が裏付けられた。

安全性の結果：
二重盲検期（Interim Safety Analysis Set の 86 名）
・有害事象の発現割合は、ダニコパン群（57 名）で 73.7%、プラセボ群（29 名）で 62.1%であり、主な有害事象（いずれかの群で発現割合 10%以上）は「頭痛」（ダニコパン群 10.5%、プラセボ群 10.3%）、「悪心」（ダニコパン群 8.8%、プラセボ群 10.3%）、「下痢」（ダニコパン群 7.0%、プラセボ群 10.3%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（ダニコパン群 3.5%、プラセボ群 10.3%）、「貧血」（ダニコパン群 1.8%、プラセボ群 13.8%）、「挫傷」（ダニコパン群 1.8%、プラセボ群 10.3%）、「不眠症」（ダニコパン群 1.8%、プラセボ群 10.3%）、「無力症」（ダニコパン群 0%、プラセボ群 13.8%）であった。
・治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、ダニコパン群で 21.1%、プラセボ群で 27.6%であり、治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は悪心（ダニコパン群 7.0%、プラセボ群 6.9%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（ダニコパン群 3.5%、プラセボ群 6.9%）であった。
・重篤な有害事象の発現割合は、ダニコパン群で 5.3%、プラセボ群で 6.9%であり、いずれの事象も各 1 名の発現であった。
・治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ダニコパン群で 5.3%、プラセボ群で 3.4%であり、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（2 名：ダニコパン群とプラセボ群で各 1 名）を除き、各 1 名の発現であった。
・肝酵素上昇に関連した注目すべき有害事象の発現割合は、ダニコパン群で 14.0%、プラセボ群で 10.3%であり、主な事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（ダニコパン群 5.3%、プラセボ群 3.4%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（ダニコパン群 3.5%、プラセボ群 10.3%）であった。
・ULN の 3 倍を超える ALT 増加はダニコパン群の 14.0%、プラセボ群の 3.4%に認められた。

ダニコパン継続投与期（ダニコパン継続投与期でダニコパンが投与された 71 名）
・有害事象の発現割合は全体で 62.0%であり、主な有害事象（全体での発現割合 10%以上）は「下痢」であった。
・治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は全体で 11.3%であり、いずれの事象も各 1 名の発現であった。
・重篤な有害事象の発現割合は全体で 8.5%であり、いずれの事象も各 1 名の発現であった。
・治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は認められなかった。
・肝酵素上昇に関連した注目すべき有害事象の発現割合は全体で 8.5%であり、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（2 名）を除き、各 1 名の発現であった。

延長投与期（延長投与期でダニコパンが投与された 60 名）
・有害事象の発現割合は全体で 68.3%であり、主な有害事象（全体での発現割合 10%以上）は「COVID-19」であった。
・治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は全体で 5.0%であり、いずれの事象も各 1 名の発現であった。
・重篤な有害事象の発現割合は全体で 11.7%であり、いずれの事象も各 1 名（このうち 1 名は日本人「疾患進行」）の発現であった。
・治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（日本人「肝機能異常」）に認められた。
・肝酵素上昇に関連した注目すべき有害事象の発現割合は全体で 3.3%であり、いずれの事象も各 1 名の発現であった。

データカットオフ時点まで（ダニコパンが投与された 80 名）
・有害事象の発現割合は 90.0%であり、主な有害事象（全体での発現割合 10%以上）は「COVID-19」、「下痢」、「頭痛」、「発熱」、「悪心」、「疲労」であった。
・重篤な有害事象の発現割合は全体で 16.3%であり、「COVID-19」（2 名）を除き各 1 名の発現であった。重篤な有害事象の多くはデータカットオフ時点で消失又は軽快していた。
・治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.0%であり、いずれの事象も各 1 名の発現であった。溶血による治験薬の投与中止は認められなかった。
・肝酵素上昇に関連した注目すべき有害事象の発現割合は全体で 17.5%であった。主な事象（全体での発現割合 5%以上）は「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（5.0%）であり、症状は認められず、顕著な臨床的影響もなかった。
・ULN の 3 倍を超える ALT 増加はダニコパン／ダニコパン群の 17.5%、プラセボ／ダニコパン群の 9.1%に認められた。ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超の患者はダニコパン／ダニコパン群とプラセボ／ダニコパン群で各 1 名であった。これらの肝酵素上昇のうち Hy's Law criteria に合致するものはなかった。
・試験全体で、有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬との関連性は否定された。
・ダニコパンは 100 mg、150 mg、200 mg のいずれの用量でも忍容性は良好であり、各用量間で有害事象プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。
・死亡及び髄膜炎菌感染症は認められなかった。
・日本人集団で、日本人特有の安全性の問題は認められなかった。

薬物動態／薬力学的作用の結果：
ラブリズマブ又はエクリズマブが投与されている PNH 患者にダニコパンを 150 mg TID 又は 200 mg TID で投与したとき、ダニコパンの血漿中トラフ濃度の平均値は 200 ng/mL を超えて維持された。ダニコパンの初回投与後及び投与期間をとおして、ほとんどの時点で補体第二経路活性の平均値が 10%未満となり、補体第二経路活性の完全な阻害が達成された。以上の結果は、過去に実施した臨床試験結果と同様であった。日本人集団でも全体集団と同様のプロファイルを示した。

結論：
本試験では、主要評価項目である「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の最

小二乗平均値（SE）はダニコパン群 2.940（0.2107）g/dL、プラセボ群 0.496（0.3128）g/dL で、その群間差（SE）は 2.444（0.3751）g/dL であり、プラセボ群と比較してダニコパン群で統計学的に有意かつ臨床的に重要な増加（2 g/dL 以上の増加）が認められた（$p < 0.0001$）。当該改善効果はダニコパン投与開始後早期から認められ、投与 12 週時点以降もダニコパンを継続投与することによって投与 24 週時点、更にはそれ以降も維持されていることが示された。また、主な副次評価項目である「投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」、「投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合」、「投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」、「投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量」の 4 項目のすべてでも、プラセボ群と比較してダニコパン群で統計学的に有意な改善効果が認められた。さらに、その他の副次評価項目でもプラセボ群と比較してダニコパン群で良好な改善効果が示された。

データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、治験薬が投与された 86 名のうちダニコパンが投与された患者は 80 名であり、当該期間中、ダニコパンの良好な有効性が長期にわたって持続することが示唆された。

ラブリズマブ又はエクリズマブ投与下で臨床的に EVH を示す PNH 患者に対し、最大 200 mg TID までの用量で追加投与したときのダニコパンの忍容性は良好であった。死亡及び髄膜炎菌感染症は認められなかった。一部の患者で肝酵素値上昇が認められたが、Hy's Law criteria に合致するものはなく、これらの肝酵素上昇は日常的なモニタリングによって管理可能であると考えられる。

報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

Table 2: 主要評価項目：投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（g/L）	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 21）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）	p 値
最小二乗平均値（SE）	29.40 (2.107)	4.96 (3.128)	24.44 (3.751)	< 0.0001[a]
最小二乗平均値の 95% CI	25.16, 33.64	-1.33, 11.24	16.90, 31.99	

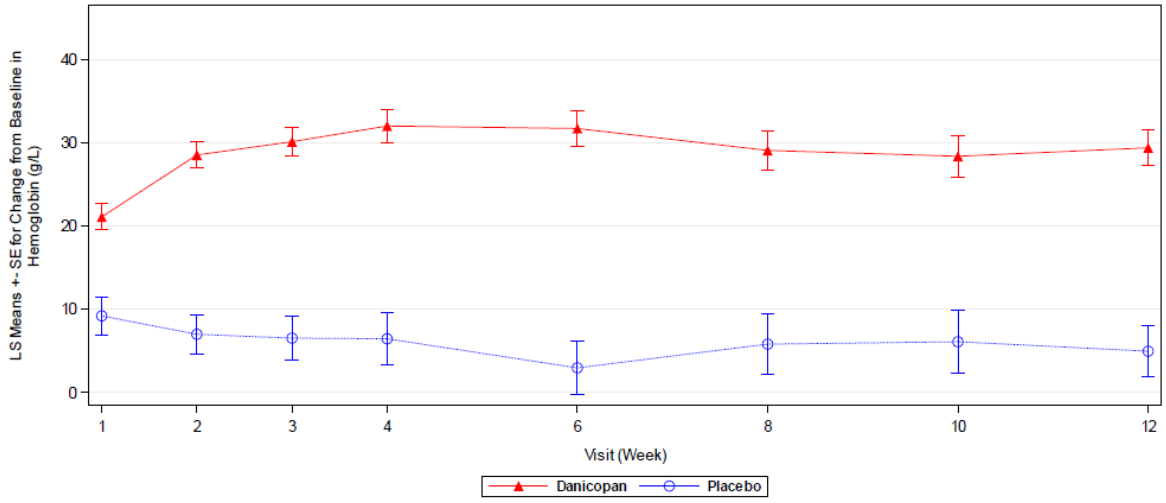
[a] 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースラインの Hb 濃度、輸血歴を連続変数の共変量とした MMRM 法
略語：CI = 信頼区間；Hb = ヘモグロビン；MMRM = mixed model for repeated measure；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.1.1.1.

Table 3: 主要評価項目：投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（g/L）	ダニコパン群（N = 5）	プラセボ群（N = 2）
平均値（SD）	25.8 (16.39)	-3.0 (2.83)
中央値	21.0	-3.0
最小値、最大値	7, 50	-5, -1

略語：Hb = ヘモグロビン；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.7.1.6.

Figure 1 投与 12 週時点までの Hb 濃度のベースラインからの変化量の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］



投与週	W1	W2	W3	W4	W6	W8	W10	W12
群間差[a]（g/L）	11.90	21.54	23.61	25.57	28.76	23.28	22.29	24.44
LS 平均値（SE）	(2.725)	(2.792)	(3.203)	(3.715)	(3.839)	(4.361)	(4.471)	(3.751)

[a] 投与 1、2、3、4、6、8、10、12 週時点の Hb の変化量の群間差の p 値は< 0.0001（MMRM 法）.
略語：Hb = ヘモグロビン；LS = 最小二乗；MMRM = mixed model for repeated measure；SE = 標準誤差；W = Week.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.1.

Table 4: 主な副次評価項目の結果（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

評価項目		ダニコパン群 (N = 42)	プラセボ群 (N = 21)
投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者	割合（%）	59.5	0.0
	群間差（ダニコパン群－プラセボ群）	46.9	
	95% CI	(29.16, 64.68)	
	p 値	<0.0001	
投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合	割合（%）	83.3	38.1
	群間差（ダニコパン群－プラセボ群）	41.7	
	95% CI	(22.67, 60.77)	
	p 値	0.0004	
投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量	最小二乗平均値（SE）	7.97 (1.128)	1.85 (1.581)
	群間差（ダニコパン群－プラセボ群）（SE）	6.12 (1.894)	
	最小二乗平均値の 95% CI	(2.33, 9.91)	
	p 値	0.0021	
投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量（× 10^{12}/L）	最小二乗平均値（SE）	-0.0838 (0.00893)	0.0035 (0.01268)
	群間差（ダニコパン群－プラセボ群）（SE）	-0.0872 (0.01525)	
	最小二乗平均値の 95% CI	(-0.1177, -0.0567)	
	p 値	<0.0001	

略語 : CI = 信頼区間 ; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue ; Hb = ヘモグロビン ; SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.2.1, Table 14.2.2.3.1, Table 14.2.2.4.1.

Table 5: 主な副次評価項目の結果（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］

評価項目		ダニコパン群 (N = 5)	プラセボ群 (N = 2)
投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者	割合（%）	60.0	0
投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合	割合（%）	100	50.0
投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量	平均値（SD）	5.00 (5.657)	-8.50 (2.121)
	中央値	2.00	-8.50
	最小値、最大値	-1.0, 12.0	-10.0, -7.0
投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量（× 10^{12}/L）	平均値（SD）	-0.01800 (0.017792)	0.04145 (0.044618)
	中央値	-0.02450	0.04145
	最小値、最大値	-0.0380, 0.0085	0.0099, 0.0730

略語：FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；Hb = ヘモグロビン；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.7.1.9, Table 14.2.7.1.10, Table 14.2.7.1.13, Table 14.2.7.1.18.

1.2 付録

● 有害事象

本試験で認められた有害事象の状況を以下に示す。

種類	発現時期	全体	日本人集団
すべて	二重盲検期	Table 14.3.1.3.2.2.1	Table 14.3.1.3.2.2.1.J
	ダニコパン継続投与期	Table 14.3.1.3.2.2.2	Table 14.3.1.3.2.2.2.J
	延長投与期	Table 14.3.1.3.2.2.3	－
	データカットオフ時点まで	Table 14.3.1.3.2.2.4	Table 14.3.1.3.2.2.4.J
因果関係あり	二重盲検期	Table 14.3.1.3.6.1	Table 14.3.1.3.6.1.J
	ダニコパン継続投与期	Table 14.3.1.3.6.2	Table 14.3.1.3.6.2.J
	延長投与期	Table 14.3.1.3.6.3	－
重篤	二重盲検期	Table 14.3.1.3.10.1	－（発現なし）
	ダニコパン継続投与期	Table 14.3.1.3.10.2	－（発現なし）
	延長投与期	Table 14.3.1.3.10.3	－
	データカットオフ時点まで	Table 14.3.1.3.10.4	－
投与中止	二重盲検期	Table 14.3.1.3.15.1	－（発現なし）
	ダニコパン継続投与期	－（発現なし）	－（発現なし）
	延長投与期	Table 14.3.1.3.15.3	－
	データカットオフ時点まで	Table 14.3.1.3.15.4	－

● 個別症例の詳細

本試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

1. その他の重篤な有害事象の詳細

1.3 長期安全性データの要約（2023 年 3 月 31 日カットオフ時点までのデータ）

国際共同第 3 相試験【治験実施計画書番号：ALXN2040-PNH-301】の安全性の長期データの概要を Table 6 に示す。

Table 6: 第 3 相試験【治験実施計画書番号 : ALXN2040-PNH-301】（長期安全性データ）

結果の要約：
2023 年 3 月 31 日でデータをカットオフして実施した追加解析の結果を示す。

解析対象集団：
治験薬が投与された 86 名（ダニコパン群 57 名［日本人 8 名］、プラセボ群 29 名［日本人 4 名］）を Safety Analysis Set とした。

患者の内訳：
データカットオフ（2023 年 3 月 31 日）時点で、治験薬が投与された 86 名（ダニコパン群 : 57 名、プラセボ群 : 29 名）のうち、82 名（ダニコパン群 : 55 名、プラセボ群 : 27 名）が投与 12 週時点までの二重盲検期を完了し、4 名が中止していた。また、完了した 82 名がダニコパン継続投与期に移行し、このうち 80 名（ダニコパン群 : 54 名、プラセボ群 : 26 名）がダニコパン継続投与期を完了し、2 名が中止していた。さらに、ダニコパン継続投与期を完了した 80 名のうち 15 名が延長投与期を完了、58 名が継続中、7 名が中止していた。

曝露：
データカットオフ（2023 年 3 月 31 日）時点で、治験薬が投与された 86 名のうちダニコパンが投与された患者は 84 名であり、ダニコパンの投与期間の中央値（範囲）は 427.5（44.0～769.0）日であった。残りの 2 名はいずれも二重盲検期で試験を中止したプラセボ群の患者であった。データカットオフ時点で、ダニコパンが投与された 84 名のうち 59 名に 200 mg TID が投与された。

安全性の結果：
二重盲検期（Safety Analysis Set の 86 名）
・有害事象の発現割合は、ダニコパン群（57 名）で 75.4%、プラセボ群（29 名）で 62.1%であり、主な有害事象（いずれかの群で発現割合 10%以上）は「頭痛」（ダニコパン群 10.5%、プラセボ群 10.3%）、「悪心」（ダニコパン群 8.8%、プラセボ群 10.3%）、「下痢」（ダニコパン群 7.0%、プラセボ群 10.3%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（ダニコパン群 3.5%、プラセボ群 10.3%）、「挫傷」（ダニコパン群 3.5%、プラセボ群 10.3%）、「貧血」（ダニコパン群 1.8%、プラセボ群 13.8%）、「不眠症」（ダニコパン群 1.8%、プラセボ群 10.3%）、「無力症」（ダニコパン群 0%、プラセボ群 13.8%）であった。
・治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、ダニコパン群で 21.1%、プラセボ群で 27.6%であり、治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は「悪心」（ダニコパン群 7.0%、プラセボ群 6.9%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（ダニコパン群 3.5%、プラセボ群 6.9%）であった。
・重篤な有害事象の発現割合は、ダニコパン群で 5.3%、プラセボ群で 6.9%であり、いずれの事象も各 1 名の発現であった。

・治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ダニコパン群で 5.3%、プラセボ群で 3.4%であり、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（2 名：ダニコパン群とプラセボ群で各 1 名）を除き、各 1 名の発現であった。
・肝酵素上昇に関連した注目すべき有害事象の発現割合は、ダニコパン群で 14.0%、プラセボ群で 10.3%であり、主な事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（ダニコパン群 5.3%、プラセボ群 3.4%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（ダニコパン群 3.5%、プラセボ群 10.3%）であった。
・ULN の 3 倍を超える ALT 増加はダニコパン群の 14.0%、プラセボ群の 3.4%に認められた。

ダニコパン継続投与期（ダニコパン継続投与期でダニコパンが投与された 82 名）
・有害事象の発現割合は全体で 70.7%であり、主な有害事象（全体での発現割合 5%以上）は「下痢」及び「頭痛」（各 9.8%）、発熱（7.3%）であった。
・治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は全体で 12.2%であり、いずれの事象も各 1 名の発現であった。
・重篤な有害事象の発現割合は全体で 9.8%であり、「溶血」（2 名）を除き各 1 名の発現であった。
・治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（「胆嚢炎」）に認められた。
・肝酵素上昇に関連した注目すべき有害事象の発現割合は全体で 7.3%であり、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（2 名）を除き、各 1 名の発現であった。

延長投与期（延長投与期でダニコパンが投与された 80 名）
・有害事象の発現割合は全体で 78.8%であり、主な有害事象（全体での発現割合 10%以上）は「COVID-19」（25.0%）及び「発熱」（15.0%）であった。
・治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は全体で 7.5%であり、「血小板減少症」（2 名）を除き各 1 名の発現であった。
・重篤な有害事象の発現割合は全体で 13.8%であり、「COVID-19」（3 名）を除き各 1 名の発現であった。
・治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 1 名（「肝機能異常」）に認められた。
・肝酵素上昇に関連した注目すべき有害事象の発現割合は全体で 2.5%であり、いずれの事象も各 1 名の発現であった。

データカットオフ時点まで（ダニコパンが投与された 84 名）
・有害事象の発現割合は全体で 95.2%であり、主な有害事象（全体での発現割合 10%以上）は「COVID-19」（28.6%）、「発熱」（22.6%）、「頭痛」（15.5%）、「下痢」（14.3%）、「悪心」（11.9%）、「疲労」及び「関節痛」（各 10.7%）であった（Safety Update Table 14.3.1.3.2.2.4）。
・重篤な有害事象の発現割合は全体で 20.2%であり、「COVID-19」（4 名）、「溶血」及び「発熱」（各 2 名）を除き各 1 名の発現であった（Safety Update Table 14.3.1.3.10.4）。
・治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で 6.0%であり、いずれの事象も各 1 名の発現であった。溶血による治験薬の投与中止は認められなかった（Safety Update Table 14.3.1.3.15.4）。
・肝酵素上昇に関連した注目すべき有害事象の発現割合は全体で 16.7%であった。主な事象（全体での発現割合 4%以上）は「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（4.8%）であった。

・ULN の 3 倍を超える ALT 増加はダニコパン／ダニコパン群の 17.5%、プラセボ／ダニコパン群の 11.1%に認められた。ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超の患者はダニコパン／ダニコパン群で 1 名、プラセボ／ダニコパン群で 2 名であった。
・死亡及び髄膜炎菌感染症は認められなかった。

結論：
2023 年 3 月 31 日データカットオフ時点でのダニコパンの安全性プロファイルに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点からの顕著な変化は認められず、有害事象の発現割合やその経時的な増加は認められなかった。また、感染症及び肝酵素上昇の発現割合でも顕著な変化は認められなかった。さらに、ラブリズマブ及びエクリズマブの十分に確立された安全性プロファイルは、ダニコパンの追加投与の影響を受けなかった。

Table 14.3.1.3.2.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
Any Adverse Event	42 (73.7)	134	18 (62.1)	77
血液およびリンパ系障害	5 (8.8)	6	4 (13.8)	5
溶血	2 (3.5)	2	0	
貧血	1 (1.8)	1	4 (13.8)	4
白血球減少症	1 (1.8)	1	0	
好中球減少症	1 (1.8)	1	0	
脾腫	1 (1.8)	1	0	
血小板減少症	0		1 (3.4)	1
眼障害	1 (1.8)	1	0	
ドライアイ	1 (1.8)	1	0	
胃腸障害	17 (29.8)	27	9 (31.0)	13
悪心	5 (8.8)	7	3 (10.3)	3
下痢	4 (7.0)	4	3 (10.3)	4
嘔吐	3 (5.3)	4	0	

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
胃腸障害（続き）				
便秘	2 (3.5)	2	1 (3.4)	1
膵炎	2 (3.5)	2	0	
腹部不快感	1 (1.8)	1	0	
上腹部痛	1 (1.8)	1	2 (6.9)	2
変色吐物	1 (1.8)	1	0	
消化不良	1 (1.8)	1	1 (3.4)	1
鼓腸	1 (1.8)	1	0	
非感染性歯肉炎	1 (1.8)	1	0	
唾液腺痛	1 (1.8)	1	0	
口内炎	1 (1.8)	1	0	
腹痛	0		2 (6.9)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.8)	10	6 (20.7)	8
発熱	3 (5.3)	6	0	
胸部不快感	1 (1.8)	1	0	

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）				
疲労	1 (1.8)	1	1 (3.4)	1
末梢性浮腫	1 (1.8)	1	1 (3.4)	1
末梢腫脹	1 (1.8)	1	0	
無力症	0		4 (13.8)	5
血管穿刺部位疼痛	0		1 (3.4)	1
肝胆道系障害	4 (7.0)	4	0	
胆嚢炎	1 (1.8)	1	0	
肝機能異常	1 (1.8)	1	0	
黄疸	1 (1.8)	1	0	
肝障害	1 (1.8)	1	0	
感染症および寄生虫症	9 (15.8)	11	7 (24.1)	10
COVID-19	2 (3.5)	2	0	
尿路感染	2 (3.5)	2	1 (3.4)	2
ウイルス感染	2 (3.5)	2	0	

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
感染症および寄生虫症（続き）				
限局性感染	1 (1.8)	2	0	
蜂巣炎	1 (1.8)	1	0	
副鼻腔炎	1 (1.8)	1	0	
上気道感染	1 (1.8)	1	0	
膀胱炎	0		1 (3.4)	1
耳感染	0		2 (6.9)	2
ウイルス性胃腸炎	0		1 (3.4)	1
陰部ヘルペス	0		1 (3.4)	1
歯肉炎	0		1 (3.4)	1
歯周炎	0		1 (3.4)	1
歯膿瘍	0		1 (3.4)	1
傷害、中毒および処置合併症	7 (12.3)	8	3 (10.3)	4
挫傷	1 (1.8)	1	3 (10.3)	3
転倒	1 (1.8)	1	1 (3.4)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
傷害、中毒および処置合併症（続き）				
発熱性非溶血性輸血反応	1 (1.8)	1	0	
処置後挫傷	1 (1.8)	1	0	
処置後下痢	1 (1.8)	1	0	
処置後出血	1 (1.8)	1	0	
皮膚擦過傷	1 (1.8)	1	0	
胸椎骨折	1 (1.8)	1	0	
臨床検査	8 (14.0)	25	4 (13.8)	7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.3)	4	1 (3.4)	1
血中ビリルビン増加	2 (3.5)	4	0	
白血球数減少	2 (3.5)	4	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.5)	2	3 (10.3)	4
好中球数減少	1 (1.8)	5	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.8)	1	0	
血圧上昇	1 (1.8)	1	0	

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
臨床検査（続き）				
肝酵素上昇	1 (1.8)	1	0	
リンパ球数減少	1 (1.8)	1	0	
血小板数減少	1 (1.8)	1	0	
SARS-CoV-2検査陽性	1 (1.8)	1	0	
ヘモグロビン減少	0		1 (3.4)	2
代謝および栄養障害	2 (3.5)	2	1 (3.4)	1
食欲減退	1 (1.8)	1	0	
高コレステロール血症	1 (1.8)	1	0	
低マグネシウム血症	0		1 (3.4)	1
筋骨格系および結合組織障害	10 (17.5)	12	5 (17.2)	5
関節痛	4 (7.0)	4	2 (6.9)	2
四肢痛	3 (5.3)	3	0	
筋肉痛	2 (3.5)	3	0	
骨痛	1 (1.8)	1	0	

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
筋骨格系および結合組織障害（続き）				
変形性関節症	1 (1.8)	1	0	
筋肉疲労	0		1 (3.4)	1
筋痙縮	0		1 (3.4)	1
骨減少症	0		1 (3.4)	1
神経系障害	7 (12.3)	10	5 (17.2)	7
頭痛	6 (10.5)	8	3 (10.3)	4
浮動性めまい	1 (1.8)	1	2 (6.9)	2
嗜眠	1 (1.8)	1	0	
傾眠	0		1 (3.4)	1
精神障害	2 (3.5)	2	3 (10.3)	3
幻覚	1 (1.8)	1	0	
不眠症	1 (1.8)	1	3 (10.3)	3
腎および尿路障害	2 (3.5)	2	2 (6.9)	6
着色尿	1 (1.8)	1	1 (3.4)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
腎および尿路障害（続き）				
蛋白尿	1 (1.8)	1	0	
血尿	0		1 (3.4)	1
ヘモグロビン尿	0		1 (3.4)	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.5)	7	2 (6.9)	2
口腔咽頭痛	2 (3.5)	2	0	
鼻漏	2 (3.5)	2	0	
咳嗽	1 (1.8)	1	0	
鼻出血	1 (1.8)	1	0	
副鼻腔痛	1 (1.8)	1	0	
呼吸困難	0		1 (3.4)	1
労作性呼吸困難	0		1 (3.4)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (3.5)	2	2 (6.9)	3
ざ瘡	1 (1.8)	1	0	
斑状丘疹状皮疹	1 (1.8)	1	0	

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
皮膚および皮下組織障害（続き）				
異汗性湿疹	0		1 (3.4)	2
湿疹	0		1 (3.4)	1
血管障害	5 (8.8)	5	3 (10.3)	3
高血圧	3 (5.3)	3	1 (3.4)	1
潮紅	1 (1.8)	1	0	
ほてり	1 (1.8)	1	0	
蒼白	0		1 (3.4)	1
静脈穿刺不良	0		1 (3.4)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 71) n (%)	E
Any Adverse Event	31 (64.6)	111	13 (56.5)	52	44 (62.0)	163
血液およびリンパ系障害	5 (10.4)	7	2 (8.7)	2	7 (9.9)	9
貧血	3 (6.3)	3	0		3 (4.2)	3
ブレイクスルー溶血	2 (4.2)	2	0		2 (2.8)	2
血小板減少症	1 (2.1)	1	1 (4.3)	1	2 (2.8)	2
溶血	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
好中球減少症	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
耳および迷路障害	1 (2.1)	1	1 (4.3)	1	2 (2.8)	2
耳鳴	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
回転性めまい	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
眼障害	1 (2.1)	1	1 (4.3)	2	2 (2.8)	3
霰粒腫	0		1 (4.3)	2	1 (1.4)	2
眼出血	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 71) n (%)	E
胃腸障害	9 (18.8)	15	6 (26.1)	10	15 (21.1)	25
下痢	6 (12.5)	7	2 (8.7)	3	8 (11.3)	10
悪心	1 (2.1)	1	3 (13.0)	3	4 (5.6)	4
腹痛	1 (2.1)	1	2 (8.7)	2	3 (4.2)	3
デュラフォア血管奇形	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
消化不良	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
鼓腸	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
胃食道逆流性疾患	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
口腔内潰瘍形成	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
直腸炎	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
口内炎	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
嘔吐	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (25.0)	16	4 (17.4)	5	16 (22.5)	21
発熱	5 (10.4)	7	0		5 (7.0)	7

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 71) n (%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
無力症	2 (4.2)	2	2 (8.7)	3	4 (5.6)	5
疲労	3 (6.3)	3	1 (4.3)	1	4 (5.6)	4
カテーテル留置部位そう痒感	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
胸部不快感	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
悪寒	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
インフルエンザ様疾患	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
末梢性浮腫	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
肝胆道系障害	3 (6.3)	3	2 (8.7)	2	5 (7.0)	5
胆石症	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
肝機能異常	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
高ビリルビン血症	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
黄疸	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
門脈拡張	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 71) n (%)	E
感染症および寄生虫症	7 (14.6)	8	4 (17.4)	4	11 (15.5)	12
尿路感染	1 (2.1)	1	1 (4.3)	1	2 (2.8)	2
COVID-19	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
COVID-19肺炎	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
毛包炎	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
せつ	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
胃腸炎	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
ウイルス性消化管感染	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
陰部ヘルペス	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
皮膚感染	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
ブドウ球菌性敗血症	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
歯感染	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.3)	6	2 (8.7)	5	5 (7.0)	11
挫傷	1 (2.1)	3	1 (4.3)	1	2 (2.8)	4

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 71) n (%)	E
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
ワクチン接種合併症	0		2 (8.7)	3	2 (2.8)	3
転倒	1 (2.1)	2	0		1 (1.4)	2
アレルギー性輸血反応	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
動物咬傷	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
臨床検査	7 (14.6)	14	3 (13.0)	3	10 (14.1)	17
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	1	1 (4.3)	1	2 (2.8)	2
白血球数減少	1 (2.1)	3	0		1 (1.4)	3
好中球数減少	1 (2.1)	2	0		1 (1.4)	2
抗核抗体陽性	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
血中ビリルビン増加	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
血中コレステロール増加	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
血小板数減少	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
SARS-CoV-2検査陽性	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
血清フェリチン増加	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 71) n (%)	E
臨床検査（続き）						
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
尿検査異常	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
体重減少	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
体重増加	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
代謝および栄養障害	3 (6.3)	3	0		3 (4.2)	3
高トリグリセリド血症	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
低ナトリウム血症	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
鉄過剰	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
筋骨格系および結合組織障害	9 (18.8)	12	3 (13.0)	3	12 (16.9)	15
背部痛	2 (4.2)	2	1 (4.3)	1	3 (4.2)	3
筋肉痛	2 (4.2)	3	0		2 (2.8)	3
関節痛	1 (2.1)	1	1 (4.3)	1	2 (2.8)	2
筋骨格不快感	1 (2.1)	2	0		1 (1.4)	2
肛径部痛	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 71) n (%)	E
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
関節腫脹	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
四肢不快感	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
筋痙縮	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
脊柱管狭窄症	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
神経系障害	7 (14.6)	7	2 (8.7)	4	9 (12.7)	11
頭痛	5 (10.4)	5	2 (8.7)	2	7 (9.9)	7
浮動性めまい	2 (4.2)	2	0		2 (2.8)	2
嗜眠	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
錯感覚	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
精神障害	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
抑うつ気分	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
腎および尿路障害	3 (6.3)	3	2 (8.7)	5	5 (7.0)	8
着色尿	1 (2.1)	1	1 (4.3)	1	2 (2.8)	2
血尿	0		1 (4.3)	3	1 (1.4)	3

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 71) n (%)	E
腎および尿路障害（続き）						
ヘモグロビン尿	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
夜間頻尿	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
蛋白尿	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
生殖系および乳房障害	1 (2.1)	2	0		1 (1.4)	2
月経困難症	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
腟出血	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (10.4)	7	0		5 (7.0)	7
呼吸困難	2 (4.2)	2	0		2 (2.8)	2
咳嗽	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
喀血	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
鼻閉	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
くしゃみ	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
上気道咳症候群	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 71) n (%)	E
皮膚および皮下組織障害	4 (8.3)	4	4 (17.4)	6	8 (11.3)	10
そう痒症	1 (2.1)	1	1 (4.3)	1	2 (2.8)	2
紅斑	0		1 (4.3)	2	1 (1.4)	2
肝斑	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
異汗性湿疹	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
湿疹	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
皮脂欠乏性湿疹	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
皮膚病変	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
蕁麻疹	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
外科および内科処置	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
副鼻腔手術	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
Any Adverse Event	25 (62.5)	72	16 (80.0)	95	41 (68.3)	167
血液およびリンパ系障害	3 (7.5)	3	4 (20.0)	17	7 (11.7)	20
血小板減少症	0		2 (10.0)	9	2 (3.3)	9
貧血	1 (2.5)	1	1 (5.0)	2	2 (3.3)	3
ブレイクスルー溶血	2 (5.0)	2	0		2 (3.3)	2
血球減少症	0		1 (5.0)	4	1 (1.7)	4
溶血	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
網状赤血球増加症	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
心臓障害	1 (2.5)	1	3 (15.0)	4	4 (6.7)	5
動悸	1 (2.5)	1	1 (5.0)	1	2 (3.3)	2
心嚢液貯留	0		1 (5.0)	2	1 (1.7)	2
頻脈	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
耳および迷路障害	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
耳鳴	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
眼障害	1 (2.5)	1	1 (5.0)	1	2 (3.3)	2
流涙増加	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
光視症	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
胃腸障害	4 (10.0)	4	6 (30.0)	12	10 (16.7)	16
下痢	1 (2.5)	1	2 (10.0)	3	3 (5.0)	4
悪心	1 (2.5)	1	1 (5.0)	2	2 (3.3)	3
歯肉出血	1 (2.5)	1	1 (5.0)	1	2 (3.3)	2
腹痛	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
上腹部痛	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
便秘	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
消化不良	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
痔核	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
口腔内出血	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
口内炎	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (22.5)	11	8 (40.0)	18	17 (28.3)	29
発熱	3 (7.5)	3	2 (10.0)	4	5 (8.3)	7
無力症	1 (2.5)	1	3 (15.0)	5	4 (6.7)	6
疲労	2 (5.0)	3	1 (5.0)	1	3 (5.0)	4
胸部不快感	0		2 (10.0)	2	2 (3.3)	2
疼痛	1 (2.5)	1	1 (5.0)	1	2 (3.3)	2
疾患進行	0		1 (5.0)	3	1 (1.7)	3
倦怠感	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
粘膜の炎症	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
浮腫	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
末梢性浮腫	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
ステントグラフトエンドリーク	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
肝胆道系障害	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
肝機能異常	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
感染症および寄生虫症	12 (30.0)	14	10 (50.0)	11	22 (36.7)	25
COVID-19	9 (22.5)	9	5 (25.0)	5	14 (23.3)	14
上気道感染	1 (2.5)	1	1 (5.0)	1	2 (3.3)	2
尿路感染	2 (5.0)	2	0		2 (3.3)	2
バルトリン腺炎	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
皮膚幼虫移行症	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
眼感染	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
ウイルス性胃腸炎	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
インフルエンザ	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
上咽頭炎	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
肺炎	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (5.0)	2	2 (10.0)	3	4 (6.7)	5
挫傷	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
転倒	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
肋骨骨折	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
ストレス骨折	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
腱断裂	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
臨床検査	3 (7.5)	4	3 (15.0)	4	6 (10.0)	8
体重増加	1 (2.5)	1	1 (5.0)	2	2 (3.3)	3
血中ビリルビン増加	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
体温上昇	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
ヘモグロビン減少	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
国際標準比増加	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
好中球数減少	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
代謝および栄養障害	2 (5.0)	3	2 (10.0)	2	4 (6.7)	5
食欲減退	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
低カルシウム血症	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
低カリウム血症	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
代謝および栄養障害（続き）						
低ナトリウム血症	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
鉄欠乏	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	4 (10.0)	6	3 (15.0)	6	7 (11.7)	12
背部痛	1 (2.5)	1	2 (10.0)	2	3 (5.0)	3
四肢痛	2 (5.0)	2	1 (5.0)	1	3 (5.0)	3
関節痛	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
関節炎	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
椎間板変性症	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
腱痛	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
腱炎	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	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）	2 (5.0)	2	1 (5.0)	1	3 (5.0)	3
線維性組織球腫	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
浸潤性乳管癌	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
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）（続き）						
骨髄異形成症候群	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
神経系障害	4 (10.0)	4	1 (5.0)	1	5 (8.3)	5
頭痛	2 (5.0)	2	0		2 (3.3)	2
浮動性めまい	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
過眠症	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
嗜眠	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
精神障害	1 (2.5)	1	1 (5.0)	1	2 (3.3)	2
うつ病	1 (2.5)	1	1 (5.0)	1	2 (3.3)	2
腎および尿路障害	3 (7.5)	3	2 (10.0)	5	5 (8.3)	8
血尿	1 (2.5)	1	1 (5.0)	2	2 (3.3)	3
排尿困難	0		1 (5.0)	2	1 (1.7)	2
尿路結石	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
着色尿	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
ヘモグロビン尿	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
生殖系および乳房障害	1 (2.5)	1	1 (5.0)	1	2 (3.3)	2
月経困難症	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
外陰腟灼熱感	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (10.0)	8	4 (20.0)	4	8 (13.3)	12
呼吸困難	0		2 (10.0)	2	2 (3.3)	2
湿性咳嗽	2 (5.0)	2	0		2 (3.3)	2
咳嗽	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
労作性呼吸困難	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
鼻出血	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
口腔咽頭痛	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
肺塞栓症	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
肺出血	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
肺腫瘤	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
鼻漏	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
皮膚および皮下組織障害	2 (5.0)	4	1 (5.0)	1	3 (5.0)	5
湿疹	1 (2.5)	2	0		1 (1.7)	2
紅斑	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
多汗症	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
紅斑性皮疹	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
血管障害	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
出血	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
Any Adverse Event	53 (93.0)	317	19 (82.6)	147	72 (90.0)	464
血液およびリンパ系障害	12 (21.1)	16	5 (21.7)	19	17 (21.3)	35
貧血	5 (8.8)	5	1 (4.3)	2	6 (7.5)	7
ブレイクスルー溶血	4 (7.0)	4	0		4 (5.0)	4
溶血	2 (3.5)	2	2 (8.7)	2	4 (5.0)	4
血小板減少症	1 (1.8)	1	2 (8.7)	10	3 (3.8)	11
好中球減少症	2 (3.5)	2	0		2 (2.5)	2
血球減少症	0		1 (4.3)	4	1 (1.3)	4
白血球減少症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
網状赤血球増加症	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
脾腫	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
心臓障害	1 (1.8)	1	3 (13.0)	4	4 (5.0)	5
動悸	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
心嚢液貯留	0		1 (4.3)	2	1 (1.3)	2

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
心臓障害（続き）						
頻脈	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
耳および迷路障害	1 (1.8)	1	2 (8.7)	2	3 (3.8)	3
耳鳴	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
回転性めまい	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
眼障害	3 (5.3)	3	2 (8.7)	3	5 (6.3)	6
霰粒腫	0		1 (4.3)	2	1 (1.3)	2
ドライアイ	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
眼出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
流涙増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
光視症	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
胃腸障害	24 (42.1)	46	9 (39.1)	22	33 (41.3)	68
下痢	8 (14.0)	12	4 (17.4)	6	12 (15.0)	18
悪心	7 (12.3)	9	3 (13.0)	5	10 (12.5)	14
嘔吐	4 (7.0)	5	0		4 (5.0)	5

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
胃腸障害（続き）						
腹痛	1 (1.8)	1	3 (13.0)	3	4 (5.0)	4
便秘	2 (3.5)	2	1 (4.3)	1	3 (3.8)	3
消化不良	1 (1.8)	1	2 (8.7)	2	3 (3.8)	3
口内炎	2 (3.5)	3	0		2 (2.5)	3
上腹部痛	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
鼓腸	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
歯肉出血	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
膵炎	2 (3.5)	2	0		2 (2.5)	2
腹部不快感	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
デュラフォア血管奇形	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
変色吐物	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
痔核	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
口腔内出血	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
胃腸障害（続き）						
口腔内潰瘍形成	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
非感染性歯肉炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
直腸炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
唾液腺痛	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (33.3)	37	11 (47.8)	23	30 (37.5)	60
発熱	9 (15.8)	16	2 (8.7)	4	11 (13.8)	20
疲労	6 (10.5)	7	2 (8.7)	2	8 (10.0)	9
無力症	3 (5.3)	3	4 (17.4)	8	7 (8.8)	11
胸部不快感	1 (1.8)	2	2 (8.7)	2	3 (3.8)	4
末梢性浮腫	3 (5.3)	3	0		3 (3.8)	3
疼痛	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
疾患進行	0		1 (4.3)	3	1 (1.3)	3
カテーテル留置部位そう痒感	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
悪寒	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
インフルエンザ様疾患	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
倦怠感	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
粘膜の炎症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
浮腫	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
末梢腫脹	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
ステントグラフトエンドリーク	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肝胆道系障害	7 (12.3)	7	3 (13.0)	3	10 (12.5)	10
肝機能異常	1 (1.8)	1	2 (8.7)	2	3 (3.8)	3
黄疸	2 (3.5)	2	0		2 (2.5)	2
胆嚢炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
胆石症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
高ビリルビン血症	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
肝障害	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
門脈拡張	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
感染症および寄生虫症	23 (40.4)	33	11 (47.8)	15	34 (42.5)	48
COVID-19	12 (21.1)	12	5 (21.7)	5	17 (21.3)	17
尿路感染	5 (8.8)	5	1 (4.3)	1	6 (7.5)	6
上気道感染	2 (3.5)	2	1 (4.3)	1	3 (3.8)	3
ウイルス感染	2 (3.5)	2	0		2 (2.5)	2
限局性感染	1 (1.8)	2	0		1 (1.3)	2
バルトリン腺炎	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
COVID-19肺炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
蜂巣炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
皮膚幼虫移行症	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
眼感染	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
毛包炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
せつ	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
胃腸炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
感染症および寄生虫症（続き）						
ウイルス性胃腸炎	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
ウイルス性消化管感染	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
陰部ヘルペス	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
インフルエンザ	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
上咽頭炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肺炎	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
副鼻腔炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
皮膚感染	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
ブドウ球菌性敗血症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
歯感染	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	8 (14.0)	16	4 (17.4)	8	12 (15.0)	24
挫傷	1 (1.8)	5	1 (4.3)	1	2 (2.5)	6
転倒	1 (1.8)	3	1 (4.3)	1	2 (2.5)	4
ワクチン接種合併症	0		2 (8.7)	3	2 (2.5)	3

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
アレルギー性輸血反応	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
動物咬傷	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
発熱性非溶血性輸血反応	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
処置後挫傷	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
処置後下痢	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
処置後出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肋骨骨折	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
皮膚擦過傷	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
ストレス骨折	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
腱断裂	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
胸椎骨折	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
臨床検査	16 (28.1)	43	5 (21.7)	7	21 (26.3)	50
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.3)	3	1 (4.3)	1	4 (5.0)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.3)	4	0		3 (3.8)	4

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
臨床検査（続き）						
白血球数減少	2 (3.5)	7	0		2 (2.5)	7
血中ビリルビン増加	2 (3.5)	6	0		2 (2.5)	6
体重増加	1 (1.8)	1	1 (4.3)	3	2 (2.5)	4
血小板数減少	2 (3.5)	2	0		2 (2.5)	2
SARS-CoV-2検査陽性	2 (3.5)	2	0		2 (2.5)	2
好中球数減少	1 (1.8)	8	0		1 (1.3)	8
抗核抗体陽性	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
血中コレステロール増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
血圧上昇	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
体温上昇	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
ヘモグロビン減少	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肝酵素上昇	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
国際標準比増加	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
臨床検査（続き）						
リンパ球数減少	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
血清フェリチン増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
尿検査異常	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
体重減少	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
代謝および栄養障害	6 (10.5)	8	2 (8.7)	2	8 (10.0)	10
食欲減退	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
低ナトリウム血症	1 (1.8)	2	0		1 (1.3)	2
高コレステロール血症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
高トリグリセリド血症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
低カルシウム血症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
低カリウム血症	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
鉄欠乏	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
鉄過剰	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
筋骨格系および結合組織障害	17 (29.8)	30	5 (21.7)	9	22 (27.5)	39
関節痛	4 (7.0)	5	2 (8.7)	2	6 (7.5)	7
背部痛	3 (5.3)	3	3 (13.0)	3	6 (7.5)	6
四肢痛	4 (7.0)	5	1 (4.3)	1	5 (6.3)	6
筋肉痛	3 (5.3)	6	0		3 (3.8)	6
筋骨格不快感	1 (1.8)	2	0		1 (1.3)	2
関節炎	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
骨痛	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
鼡径部痛	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
椎間板変性症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
関節腫脹	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
四肢不快感	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
筋痙縮	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
変形性関節症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
脊柱管狭窄症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
腱痛	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
腱炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.5)	2	1 (4.3)	1	3 (3.8)	3
線維性組織球腫	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
浸潤性乳管癌	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
骨髄異形成症候群	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
神経系障害	13 (22.8)	21	2 (8.7)	5	15 (18.8)	26
頭痛	10 (17.5)	15	2 (8.7)	2	12 (15.0)	17
浮動性めまい	4 (7.0)	4	0		4 (5.0)	4
嗜眠	1 (1.8)	1	1 (4.3)	2	2 (2.5)	3
過眠症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
錯感覚	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
精神障害	4 (7.0)	4	1 (4.3)	1	5 (6.3)	5
うつ病	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
抑うつ気分	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
幻覚	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
不眠症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
腎および尿路障害	8 (14.0)	8	3 (13.0)	10	11 (13.8)	18
着色尿	3 (5.3)	3	1 (4.3)	1	4 (5.0)	4
血尿	1 (1.8)	1	1 (4.3)	5	2 (2.5)	6
蛋白尿	2 (3.5)	2	0		2 (2.5)	2
排尿困難	0		1 (4.3)	2	1 (1.3)	2
ヘモグロビン尿	0		1 (4.3)	2	1 (1.3)	2
尿路結石	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
夜間頻尿	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
生殖系および乳房障害	2 (3.5)	3	1 (4.3)	1	3 (3.8)	4
月経困難症	2 (3.5)	2	0		2 (2.5)	2
腟出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
外陰腟灼熱感	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (24.6)	22	4 (17.4)	4	18 (22.5)	26
呼吸困難	2 (3.5)	2	2 (8.7)	2	4 (5.0)	4
咳嗽	3 (5.3)	3	0		3 (3.8)	3
口腔咽頭痛	3 (5.3)	3	0		3 (3.8)	3
鼻漏	3 (5.3)	3	0		3 (3.8)	3
鼻出血	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
湿性咳嗽	2 (3.5)	2	0		2 (2.5)	2
労作性呼吸困難	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
喀血	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
鼻閉	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）						
肺塞栓症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肺出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肺腫瘤	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
副鼻腔痛	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
くしゃみ	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
上気道咳症候群	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
皮膚および皮下組織障害	8 (14.0)	10	5 (21.7)	7	13 (16.3)	17
湿疹	2 (3.5)	3	0		2 (2.5)	3
紅斑	1 (1.8)	1	1 (4.3)	2	2 (2.5)	3
そう痒症	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
ざ瘡	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肝斑	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
異汗性湿疹	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
皮脂欠乏性湿疹	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
皮膚および皮下組織障害（続き）						
多汗症	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
紅斑性皮疹	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
斑状丘疹状皮疹	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
皮膚病変	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
蕁麻疹	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
外科および内科処置	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
副鼻腔手術	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
血管障害	5 (8.8)	5	1 (4.3)	1	6 (7.5)	6
高血圧	3 (5.3)	3	0		3 (3.8)	3
潮紅	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
出血	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
ほてり	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:55
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae-dani.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
Any Adverse Event	42 (73.7)	18 (62.1)
Related	12 (21.1)	8 (27.6)
Not Related	30 (52.6)	10 (34.5)
血液およびリンパ系障害	5 (8.8)	4 (13.8)
Related	1 (1.8)	0
Not Related	4 (7.0)	4 (13.8)
溶血	2 (3.5)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	1 (1.8)	0
貧血	1 (1.8)	4 (13.8)
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	4 (13.8)
白血球減少症	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
好中球減少症	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
脾腫	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
血小板減少症	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
眼障害	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
ドライアイ	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
胃腸障害	17 (29.8)	9 (31.0)
Related	5 (8.8)	3 (10.3)
Not Related	12 (21.1)	6 (20.7)
悪心	5 (8.8)	3 (10.3)
Related	4 (7.0)	2 (6.9)
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)
下痢	4 (7.0)	3 (10.3)
Related	1 (1.8)	0
Not Related	3 (5.3)	3 (10.3)
嘔吐	3 (5.3)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	2 (3.5)	0
便秘	2 (3.5)	1 (3.4)
Related	1 (1.8)	0
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
膵炎	2 (3.5)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	1 (1.8)	0
腹部不快感	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
上腹部痛	1 (1.8)	2 (6.9)
Related	0	1 (3.4)
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)
変色吐物	1 (1.8)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	0	0
消化不良	1 (1.8)	1 (3.4)
Related	1 (1.8)	1 (3.4)
Not Related	0	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
鼓腸	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
非感染性歯肉炎	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
唾液腺痛	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
口内炎	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
腹痛	0	2 (6.9)
Related	0	0
Not Related	0	2 (6.9)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.8)	6 (20.7)
Related	2 (3.5)	0
Not Related	3 (5.3)	6 (20.7)
発熱	3 (5.3)	0
Related	2 (3.5)	0
Not Related	1 (1.8)	0
胸部不快感	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
疲労	1 (1.8)	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)
末梢性浮腫	1 (1.8)	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
末梢腫脹	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
無力症	0	4 (13.8)
Related	0	0
Not Related	0	4 (13.8)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
肝胆道系障害	4 (7.0)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	3 (5.3)	0
胆嚢炎	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
肝機能異常	1 (1.8)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	0	0
黄疸	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
肝障害	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
感染症および寄生虫症	9 (15.8)	7 (24.1)
Related	0	1 (3.4)
Not Related	9 (15.8)	6 (20.7)
COVID-19	2 (3.5)	0
Related	0	0
Not Related	2 (3.5)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T21:29:01
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
FINAL

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
尿路感染	2 (3.5)	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	2 (3.5)	1 (3.4)
ウイルス感染	2 (3.5)	0
Related	0	0
Not Related	2 (3.5)	0
蜂巣炎	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
限局性感染	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
副鼻腔炎	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
上気道感染	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
膀胱炎	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
耳感染	0	2 (6.9)
Related	0	0
Not Related	0	2 (6.9)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
陰部ヘルペス	0	1 (3.4)
Related	0	1 (3.4)
Not Related	0	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
歯肉炎	0	1 (3.4)
Related	0	1 (3.4)
Not Related	0	0
歯周炎	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
歯膿瘍	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	7 (12.3)	3 (10.3)
Related	0	0
Not Related	7 (12.3)	3 (10.3)
挫傷	1 (1.8)	3 (10.3)
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	3 (10.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
転倒	1 (1.8)	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)
発熱性非溶血性輸血反応	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
処置後挫傷	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
処置後下痢	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
処置後出血	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
皮膚擦過傷	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
胸椎骨折	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
臨床検査	8 (14.0)	4 (13.8)
Related	4 (7.0)	3 (10.3)
Not Related	4 (7.0)	1 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.3)	1 (3.4)
Related	2 (3.5)	0
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.5)	3 (10.3)
Related	2 (3.5)	2 (6.9)
Not Related	0	1 (3.4)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
血中ビリルビン増加	2 (3.5)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	1 (1.8)	0
白血球数減少	2 (3.5)	0
Related	0	0
Not Related	2 (3.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
血圧上昇	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
肝酵素上昇	1 (1.8)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	0	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
リンパ球数減少	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
好中球数減少	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
血小板数減少	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
SARS-CoV-2検査陽性	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (3.4)
Related	0	1 (3.4)
Not Related	0	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
代謝および栄養障害	2 (3.5)	1 (3.4)
Related	1 (1.8)	0
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)
食欲減退	1 (1.8)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	0	0
高コレステロール血症	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
低マグネシウム血症	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	10 (17.5)	5 (17.2)
Related	0	0
Not Related	10 (17.5)	5 (17.2)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
関節痛	4 (7.0)	2 (6.9)
Related	0	0
Not Related	4 (7.0)	2 (6.9)
四肢痛	3 (5.3)	0
Related	0	0
Not Related	3 (5.3)	0
筋肉痛	2 (3.5)	0
Related	0	0
Not Related	2 (3.5)	0
骨痛	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
変形性関節症	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
筋肉疲労	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
筋痙縮	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
骨減少症	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
神経系障害	7 (12.3)	5 (17.2)
Related	2 (3.5)	2 (6.9)
Not Related	5 (8.8)	3 (10.3)
頭痛	6 (10.5)	3 (10.3)
Related	2 (3.5)	0
Not Related	4 (7.0)	3 (10.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T21:29:01
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
浮動性めまい	1 (1.8)	2 (6.9)
Related	0	1 (3.4)
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)
嗜眠	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
傾眠	0	1 (3.4)
Related	0	1 (3.4)
Not Related	0	0
精神障害	2 (3.5)	3 (10.3)
Related	1 (1.8)	0
Not Related	1 (1.8)	3 (10.3)
幻覚	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
不眠症	1 (1.8)	3 (10.3)
Related	1 (1.8)	0
Not Related	0	3 (10.3)
腎および尿路障害	2 (3.5)	2 (6.9)
Related	1 (1.8)	1 (3.4)
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)
着色尿	1 (1.8)	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	1 (3.4)
蛋白尿	1 (1.8)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	0	0
血尿	0	1 (3.4)
Related	0	1 (3.4)
Not Related	0	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
ヘモグロビン尿	0	1 (3.4)
Related	0	1 (3.4)
Not Related	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.5)	2 (6.9)
Related	0	0
Not Related	6 (10.5)	2 (6.9)
口腔咽頭痛	2 (3.5)	0
Related	0	0
Not Related	2 (3.5)	0
鼻漏	2 (3.5)	0
Related	0	0
Not Related	2 (3.5)	0
咳嗽	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
鼻出血	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
副鼻腔痛	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
呼吸困難	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
労作性呼吸困難	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.5)	2 (6.9)
Related	0	0
Not Related	2 (3.5)	2 (6.9)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T21:29:01
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
ざ瘡	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
異汗性湿疹	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
湿疹	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
血管障害	5 (8.8)	3 (10.3)
Related	2 (3.5)	0
Not Related	3 (5.3)	3 (10.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	Placebo (N = 29) n (%)
高血圧	3 (5.3)	1 (3.4)
Related	1 (1.8)	0
Not Related	2 (3.5)	1 (3.4)
潮紅	1 (1.8)	0
Related	1 (1.8)	0
Not Related	0	0
ほてり	1 (1.8)	0
Related	0	0
Not Related	1 (1.8)	0
蒼白	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)
静脈穿刺不良	0	1 (3.4)
Related	0	0
Not Related	0	1 (3.4)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
Any Adverse Event	31 (64.6)	13 (56.5)	44 (62.0)
Related	2 (4.2)	6 (26.1)	8 (11.3)
Not Related	29 (60.4)	7 (30.4)	36 (50.7)
血液およびリンパ系障害	5 (10.4)	2 (8.7)	7 (9.9)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	5 (10.4)	1 (4.3)	6 (8.5)
貧血	3 (6.3)	0	3 (4.2)
Related	0	0	0
Not Related	3 (6.3)	0	3 (4.2)
ブレイクスルー溶血	2 (4.2)	0	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	2 (4.2)	0	2 (2.8)
血小板減少症	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
溶血	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
好中球減少症	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
耳および迷路障害	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
耳鳴	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
回転性めまい	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
眼障害	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
霰粒腫	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	0	0	0
眼出血	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
胃腸障害	9 (18.8)	6 (26.1)	15 (21.1)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	9 (18.8)	5 (21.7)	14 (19.7)
下痢	6 (12.5)	2 (8.7)	8 (11.3)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	6 (12.5)	1 (4.3)	7 (9.9)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
悪心	1 (2.1)	3 (13.0)	4 (5.6)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	1 (2.1)	2 (8.7)	3 (4.2)
腹痛	1 (2.1)	2 (8.7)	3 (4.2)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	2 (8.7)	3 (4.2)
デュラフォア血管奇形	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
消化不良	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
鼓腸	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	0	0	0

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
口腔内潰瘍形成	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
直腸炎	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
口内炎	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
嘔吐	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (25.0)	4 (17.4)	16 (22.5)
Related	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Not Related	11 (22.9)	3 (13.0)	14 (19.7)
発熱	5 (10.4)	0	5 (7.0)
Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Not Related	4 (8.3)	0	4 (5.6)
無力症	2 (4.2)	2 (8.7)	4 (5.6)
Related	0	0	0
Not Related	2 (4.2)	2 (8.7)	4 (5.6)
疲労	3 (6.3)	1 (4.3)	4 (5.6)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	3 (6.3)	0	3 (4.2)
カテーテル留置部位そう痒感	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
胸部不快感	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
悪寒	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
インフルエンザ様疾患	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
末梢性浮腫	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
肝胆道系障害	3 (6.3)	2 (8.7)	5 (7.0)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	3 (6.3)	1 (4.3)	4 (5.6)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
胆石症	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
肝機能異常	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	0	0	0
高ビリルビン血症	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
黄疸	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
門脈拡張	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
感染症および寄生虫症	7 (14.6)	4 (17.4)	11 (15.5)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	7 (14.6)	3 (13.0)	10 (14.1)
尿路感染	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
COVID-19	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
COVID-19肺炎	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
毛包炎	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
せつ	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	0	0	0
胃腸炎	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
ウイルス性消化管感染	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
陰部ヘルペス	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
皮膚感染	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
ブドウ球菌性敗血症	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
歯感染	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.3)	2 (8.7)	5 (7.0)
Related	0	0	0
Not Related	3 (6.3)	2 (8.7)	5 (7.0)
挫傷	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
ワクチン接種合併症	0	2 (8.7)	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	0	2 (8.7)	2 (2.8)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
アレルギー性輸血反応	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
動物咬傷	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
転倒	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
臨床検査	7 (14.6)	3 (13.0)	10 (14.1)
Related	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Not Related	6 (12.5)	2 (8.7)	8 (11.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
抗核抗体陽性	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Not Related	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
血中コレステロール増加	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
好中球数減少	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
血小板数減少	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
SARS-CoV-2検査陽性	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
血清フェリチン増加	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
尿検査異常	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
体重減少	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
体重増加	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	0	0	0
白血球数減少	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	3 (6.3)	0	3 (4.2)
Related	0	0	0
Not Related	3 (6.3)	0	3 (4.2)
高トリグリセリド血症	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
低ナトリウム血症	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
鉄過剰	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	9 (18.8)	3 (13.0)	12 (16.9)
Related	0	0	0
Not Related	9 (18.8)	3 (13.0)	12 (16.9)
背部痛	2 (4.2)	1 (4.3)	3 (4.2)
Related	0	0	0
Not Related	2 (4.2)	1 (4.3)	3 (4.2)
関節痛	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
筋肉痛	2 (4.2)	0	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	2 (4.2)	0	2 (2.8)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
末梢部痛	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
関節腫脹	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
四肢不快感	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
筋痙縮	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
筋骨格不快感	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
脊柱管狭窄症	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
神経系障害	7 (14.6)	2 (8.7)	9 (12.7)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	7 (14.6)	1 (4.3)	8 (11.3)
頭痛	5 (10.4)	2 (8.7)	7 (9.9)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	5 (10.4)	1 (4.3)	6 (8.5)
浮動性めまい	2 (4.2)	0	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	2 (4.2)	0	2 (2.8)
嗜眠	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
錯感覚	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	0	0	0
精神障害	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
抑うつ気分	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	3 (6.3)	2 (8.7)	5 (7.0)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	3 (6.3)	1 (4.3)	4 (5.6)
着色尿	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
血尿	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	0	0	0
ヘモグロビン尿	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
夜間頻尿	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
蛋白尿	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
月経困難症	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
腟出血	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (10.4)	0	5 (7.0)
Related	0	0	0
Not Related	5 (10.4)	0	5 (7.0)
呼吸困難	2 (4.2)	0	2 (2.8)
Related	0	0	0
Not Related	2 (4.2)	0	2 (2.8)
咳嗽	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
喀血	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
鼻閉	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
くしゃみ	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
上気道咳症候群	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (8.3)	4 (17.4)	8 (11.3)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	4 (8.3)	3 (13.0)	7 (9.9)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
そう痒症	1 (2.1)	1 (4.3)	2 (2.8)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
肝斑	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
異汗性湿疹	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
湿疹	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	P->D (N = 23) n (%)	Total (N = 71) n (%)
紅斑	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Not Related	0	0	0
皮膚病変	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
蕁麻疹	0	1 (4.3)	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (4.3)	1 (1.4)
外科および内科処置	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)
副鼻腔手術	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.1)	0	1 (1.4)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
Any Adverse Event	25 (62.5)	16 (80.0)	41 (68.3)
Related	0	3 (15.0)	3 (5.0)
Not Related	25 (62.5)	13 (65.0)	38 (63.3)
血液およびリンパ系障害	3 (7.5)	4 (20.0)	7 (11.7)
Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Not Related	3 (7.5)	3 (15.0)	6 (10.0)
貧血	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
ブレイクスルー溶血	2 (5.0)	0	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	2 (5.0)	0	2 (3.3)
血小板減少症	0	2 (10.0)	2 (3.3)
Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
血球減少症	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
溶血	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
網状赤血球増加症	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
心臓障害	1 (2.5)	3 (15.0)	4 (6.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	3 (15.0)	4 (6.7)
動悸	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
心嚢液貯留	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
頻脈	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
耳および迷路障害	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
耳鳴	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
眼障害	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
流涙増加	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
光視症	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
胃腸障害	4 (10.0)	6 (30.0)	10 (16.7)
Related	0	0	0
Not Related	4 (10.0)	6 (30.0)	10 (16.7)
下痢	1 (2.5)	2 (10.0)	3 (5.0)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	2 (10.0)	3 (5.0)
歯肉出血	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
悪心	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
腹痛	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
上腹部痛	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
便秘	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
消化不良	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
痔核	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
口腔内出血	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
口内炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (22.5)	8 (40.0)	17 (28.3)
Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Not Related	9 (22.5)	7 (35.0)	16 (26.7)
発熱	3 (7.5)	2 (10.0)	5 (8.3)
Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Not Related	3 (7.5)	1 (5.0)	4 (6.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
無力症	1 (2.5)	3 (15.0)	4 (6.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	3 (15.0)	4 (6.7)
疲労	2 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.0)
Related	0	0	0
Not Related	2 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.0)
胸部不快感	0	2 (10.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	0	2 (10.0)	2 (3.3)
疼痛	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
疾患進行	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
倦怠感	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
粘膜の炎症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
浮腫	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
末梢性浮腫	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
ステントグラフトエンドリーク	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
肝胆道系障害	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0
肝機能異常	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0
感染症および寄生虫症	12 (30.0)	10 (50.0)	22 (36.7)
Related	0	0	0
Not Related	12 (30.0)	10 (50.0)	22 (36.7)
COVID-19	9 (22.5)	5 (25.0)	14 (23.3)
Related	0	0	0
Not Related	9 (22.5)	5 (25.0)	14 (23.3)
上気道感染	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
尿路感染	2 (5.0)	0	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	2 (5.0)	0	2 (3.3)
バルトリン腺炎	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
皮膚幼虫移行症	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
眼感染	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
インフルエンザ	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
上咽頭炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
肺炎	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (5.0)	2 (10.0)	4 (6.7)
Related	0	0	0
Not Related	2 (5.0)	2 (10.0)	4 (6.7)
挫傷	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
転倒	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
肋骨骨折	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
ストレス骨折	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
腱断裂	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
臨床検査	3 (7.5)	3 (15.0)	6 (10.0)
Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Not Related	3 (7.5)	2 (10.0)	5 (8.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
体重増加	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
血中ビリルビン増加	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
体温上昇	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
ヘモグロビン減少	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
国際標準比増加	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
好中球数減少	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	2 (5.0)	2 (10.0)	4 (6.7)
Related	0	0	0
Not Related	2 (5.0)	2 (10.0)	4 (6.7)
食欲減退	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
低カルシウム血症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
低カリウム血症	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
低ナトリウム血症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
鉄欠乏	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (10.0)	3 (15.0)	7 (11.7)
Related	0	0	0
Not Related	4 (10.0)	3 (15.0)	7 (11.7)
背部痛	1 (2.5)	2 (10.0)	3 (5.0)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	2 (10.0)	3 (5.0)
四肢痛	2 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.0)
Related	0	0	0
Not Related	2 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.0)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
関節痛	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
関節炎	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
椎間板変性症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
腱痛	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
腱炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
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）	2 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.0)
Related	0	0	0
Not Related	2 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.0)
線維性組織球腫	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
浸潤性乳管癌	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
骨髄異形成症候群	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
神経系障害	4 (10.0)	1 (5.0)	5 (8.3)
Related	0	0	0
Not Related	4 (10.0)	1 (5.0)	5 (8.3)
頭痛	2 (5.0)	0	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	2 (5.0)	0	2 (3.3)
浮動性めまい	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
過眠症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
嗜眠	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
精神障害	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
うつ病	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
腎および尿路障害	3 (7.5)	2 (10.0)	5 (8.3)
Related	0	0	0
Not Related	3 (7.5)	2 (10.0)	5 (8.3)
血尿	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
尿路結石	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
着色尿	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
排尿困難	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
ヘモグロビン尿	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	1 (5.0)	2 (3.3)
月経困難症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
外陰腟灼熱感	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (10.0)	4 (20.0)	8 (13.3)
Related	0	0	0
Not Related	4 (10.0)	4 (20.0)	8 (13.3)
呼吸困難	0	2 (10.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	0	2 (10.0)	2 (3.3)
湿性咳嗽	2 (5.0)	0	2 (3.3)
Related	0	0	0
Not Related	2 (5.0)	0	2 (3.3)
咳嗽	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
労作性呼吸困難	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
鼻出血	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
口腔咽頭痛	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
肺塞栓症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
肺出血	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
肺腫瘤	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
鼻漏	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.0)
Related	0	0	0
Not Related	2 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.0)
湿疹	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
紅斑	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.6.3
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Long Term Extension Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	P->D (N = 20) n (%)	Total (N = 60) n (%)
多汗症	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
紅斑性皮疹	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	1 (2.5)	0	1 (1.7)
血管障害	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)
出血	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (5.0)	1 (1.7)

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:29:01
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teaerel.sas

Table 14.3.1.3.10.1
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
Any Serious Adverse Event	3 (5.3)	4	2 (6.9)	4
血液およびリンパ系障害	0		1 (3.4)	1
貧血	0		1 (3.4)	1
胃腸障害	1 (1.8)	1	1 (3.4)	1
膵炎	1 (1.8)	1	0	
腹痛	0		1 (3.4)	1
肝胆道系障害	1 (1.8)	1	0	
胆嚢炎	1 (1.8)	1	0	
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	1	0	
COVID-19	1 (1.8)	1	0	
臨床検査	1 (1.8)	1	0	
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	1	0	
神経系障害	0		1 (3.4)	2
頭痛	0		1 (3.4)	2

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:46
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.10.2
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 48) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 71) n (%)	E
Any Serious Adverse Event	3 (6.3)	4	3 (13.0)	3	6 (8.5)	7
血液およびリンパ系障害	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
溶血	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
耳および迷路障害	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
回転性めまい	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
胃腸障害	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
デュラフォア血管奇形	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
発熱	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
感染症および寄生虫症	2 (4.2)	2	0		2 (2.8)	2
COVID-19肺炎	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
ブドウ球菌性敗血症	1 (2.1)	1	0		1 (1.4)	1
神経系障害	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1
頭痛	0		1 (4.3)	1	1 (1.4)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:47
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.10.3
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
Any Serious Adverse Event	3 (7.5)	5	4 (20.0)	5	7 (11.7)	10
心臓障害	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
心嚢液貯留	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
胃腸障害	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
下痢	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5)	1	1 (5.0)	1	2 (3.3)	2
疾患進行	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
ステントグラフトエンドリーク	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
感染症および寄生虫症	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
COVID-19	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
臨床検査	1 (2.5)	1	1 (5.0)	1	2 (3.3)	2
体温上昇	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
ヘモグロビン減少	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:47
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.10.3
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
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）	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
浸潤性乳管癌	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.5)	2	0		1 (1.7)	2
肺塞栓症	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1
肺出血	1 (2.5)	1	0		1 (1.7)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:47
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.10.4
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
Any Serious Adverse Event	7 (12.3)	13	6 (26.1)	8	13 (16.3)	21
血液およびリンパ系障害	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
溶血	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
心臓障害	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
心嚢液貯留	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
耳および迷路障害	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
回転性めまい	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
胃腸障害	2 (3.5)	2	1 (4.3)	1	3 (3.8)	3
下痢	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
デュラフォア血管奇形	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
膵炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	2	1 (4.3)	1	2 (2.5)	3
疾患進行	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
発熱	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:53
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.10.4
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
ステントグラフトエンドリーク	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肝胆道系障害	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
胆嚢炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
感染症および寄生虫症	2 (3.5)	3	1 (4.3)	1	3 (3.8)	4
COVID-19	1 (1.8)	1	1 (4.3)	1	2 (2.5)	2
COVID-19肺炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
ブドウ球菌性敗血症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
臨床検査	2 (3.5)	2	1 (4.3)	1	3 (3.8)	3
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
体温上昇	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
ヘモグロビン減少	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
浸潤性乳管癌	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:53
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.10.4
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
神経系障害	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
頭痛	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	2	0		1 (1.3)	2
肺塞栓症	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肺出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:53
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.15.1
Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Withdrawal of Study Drug
by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 57) n (%)	E	Placebo (N = 29) n (%)	E
Any Adverse Event	3 (5.3)	5	1 (3.4)	1
胃腸障害	1 (1.8)	1	0	
膵炎	1 (1.8)	1	0	
臨床検査	3 (5.3)	4	1 (3.4)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1	1 (3.4)	1
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	1	0	
肝酵素上昇	1 (1.8)	1	0	

% = n/N*100. E = number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:47
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.15.3
Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Withdrawal of Study Drug
by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Long Term Extension
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 40) n (%)	E	P->D (N = 20) n (%)	E	Total (N = 60) n (%)	E
Any Adverse Event	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
肝胆道系障害	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1
肝機能異常	0		1 (5.0)	1	1 (1.7)	1

In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:48
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.15.4
Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Withdrawal of Study Drug
by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 23) n (%)	E	Total (N = 80) n (%)	E
Any Adverse Event	3 (5.3)	5	1 (4.3)	1	4 (5.0)	6
胃腸障害	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
膵炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肝胆道系障害	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
肝機能異常	0		1 (4.3)	1	1 (1.3)	1
臨床検査	3 (5.3)	4	0		3 (3.8)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1
肝酵素上昇	1 (1.8)	1	0		1 (1.3)	1

In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]
Run Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]T21:28:54
FINAL
/alxn/a2040-pnh-301/a2040-pnh-301-csr/Files/tables/production/programs/t-teae.sas

Table 14.3.1.3.2.2.1.J
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 1 for Japanese Patients
Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 8) n (%)	E	Placebo (N = 4) n (%)	E
Any Adverse Event	4 (50.0)	6	1 (25.0)	1
胃腸障害	2 (25.0)	2	0	
唾液腺痛	1 (12.5)	1	0	
口内炎	1 (12.5)	1	0	
肝胆道系障害	1 (12.5)	1	0	
肝機能異常	1 (12.5)	1	0	
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	1	0	
副鼻腔炎	1 (12.5)	1	0	
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	1	0	
発熱性非溶血性輸血反応	1 (12.5)	1	0	
皮膚および皮下組織障害	0		1 (25.0)	1
湿疹	0		1 (25.0)	1
血管障害	1 (12.5)	1	0	
高血圧	1 (12.5)	1	0	

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.2.J
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2 for Japanese Patients
Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 7) n (%)	E	P->D (N = 4) n (%)	E	Total (N = 11) n (%)	E
Any Adverse Event	3 (42.9)	5	2 (50.0)	4	5 (45.5)	9
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	1	0		1 (9.1)	1
ブレイクスルー溶血	1 (14.3)	1	0		1 (9.1)	1
胃腸障害	1 (14.3)	1	1 (25.0)	1	2 (18.2)	2
下痢	1 (14.3)	1	0		1 (9.1)	1
消化不良	0		1 (25.0)	1	1 (9.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	1	0		1 (9.1)	1
発熱	1 (14.3)	1	0		1 (9.1)	1
肝胆道系障害	0		1 (25.0)	1	1 (9.1)	1
肝機能異常	0		1 (25.0)	1	1 (9.1)	1
感染症および寄生虫症	1 (14.3)	1	0		1 (9.1)	1
皮膚感染	1 (14.3)	1	0		1 (9.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	1	0		1 (9.1)	1
背部痛	1 (14.3)	1	0		1 (9.1)	1

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]

Table 14.3.1.3.2.2.2.J
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Treatment Period 2 for Japanese Patients
Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 7) n (%)	E	P->D (N = 4) n (%)	E	Total (N = 11) n (%)	E
皮膚および皮下組織障害	0		2 (50.0)	2	2 (18.2)	2
皮脂欠乏性湿疹	0		1 (25.0)	1	1 (9.1)	1
蕁麻疹	0		1 (25.0)	1	1 (9.1)	1

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D : Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2.
% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4.J

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off for Japanese Patients

Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 8) n (%)	E	P->D (N = 4) n (%)	E	Total (N = 12) n (%)	E
Any Adverse Event	7 (87.5)	18	2 (50.0)	11	9 (75.0)	29
血液およびリンパ系障害	2 (25.0)	2	0		2 (16.7)	2
ブレイクスルー溶血	2 (25.0)	2	0		2 (16.7)	2
胃腸障害	3 (37.5)	3	1 (25.0)	1	4 (33.3)	4
下痢	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
消化不良	0		1 (25.0)	1	1 (8.3)	1
唾液腺痛	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
口内炎	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0)	2	2 (50.0)	6	4 (33.3)	8
発熱	2 (25.0)	2	1 (25.0)	1	3 (25.0)	3
疾患進行	0		1 (25.0)	3	1 (8.3)	3
胸部不快感	0		1 (25.0)	1	1 (8.3)	1
倦怠感	0		1 (25.0)	1	1 (8.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4.J
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off for Japanese Patients
Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 8) n (%)	E	P->D (N = 4) n (%)	E	Total (N = 12) n (%)	E
肝胆道系障害	1 (12.5)	1	2 (50.0)	2	3 (25.0)	3
肝機能異常	1 (12.5)	1	2 (50.0)	2	3 (25.0)	3
感染症および寄生虫症	3 (37.5)	3	0		3 (25.0)	3
COVID-19	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
副鼻腔炎	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
皮膚感染	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (25.0)	2	0		2 (16.7)	2
発熱性非溶血性輸血反応	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
肋骨骨折	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0)	2	0		2 (16.7)	2
背部痛	2 (25.0)	2	0		2 (16.7)	2
精神障害	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
うつ病	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4.J

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off for Japanese Patients

Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 8) n (%)	E	P->D (N = 4) n (%)	E	Total (N = 12) n (%)	E
腎および尿路障害	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
尿路結石	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	0		2 (50.0)	2	2 (16.7)	2
皮脂欠乏性湿疹	0		1 (25.0)	1	1 (8.3)	1
蕁麻疹	0		1 (25.0)	1	1 (8.3)	1
血管障害	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1
高血圧	1 (12.5)	1	0		1 (8.3)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.6.1.J

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1 for Japanese Patients

Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 8) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)
Any Adverse Event	4 (50.0)	1 (25.0)
Related	2 (25.0)	0
Not Related	2 (25.0)	1 (25.0)
胃腸障害	2 (25.0)	0
Related	0	0
Not Related	2 (25.0)	0
唾液腺痛	1 (12.5)	0
Related	0	0
Not Related	1 (12.5)	0
口内炎	1 (12.5)	0
Related	0	0
Not Related	1 (12.5)	0
肝胆道系障害	1 (12.5)	0
Related	1 (12.5)	0
Not Related	0	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]

Table 14.3.1.3.6.1.J

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1 for Japanese Patients
Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 8) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)
肝機能異常	1 (12.5)	0
Related	1 (12.5)	0
Not Related	0	0
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0
Related	0	0
Not Related	1 (12.5)	0
副鼻腔炎	1 (12.5)	0
Related	0	0
Not Related	1 (12.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	0
Related	0	0
Not Related	1 (12.5)	0
発熱性非溶血性輸血反応	1 (12.5)	0
Related	0	0
Not Related	1 (12.5)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.6.1.J

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 1 for Japanese Patients
Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Danicopan (N = 8) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (25.0)
Related	0	0
Not Related	0	1 (25.0)
湿疹	0	1 (25.0)
Related	0	0
Not Related	0	1 (25.0)
血管障害	1 (12.5)	0
Related	1 (12.5)	0
Not Related	0	0
高血圧	1 (12.5)	0
Related	1 (12.5)	0
Not Related	0	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Danicopan column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.6.2.J

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2 for Japanese Patients
Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 7) n (%)	P->D (N = 4) n (%)	Total (N = 11) n (%)
Any Adverse Event	3 (42.9)	2 (50.0)	5 (45.5)
Related	0	1 (25.0)	1 (9.1)
Not Related	3 (42.9)	1 (25.0)	4 (36.4)
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	0	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	1 (14.3)	0	1 (9.1)
ブレイクスルー溶血	1 (14.3)	0	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	1 (14.3)	0	1 (9.1)
胃腸障害	1 (14.3)	1 (25.0)	2 (18.2)
Related	0	0	0
Not Related	1 (14.3)	1 (25.0)	2 (18.2)
下痢	1 (14.3)	0	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	1 (14.3)	0	1 (9.1)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Interim Analysis data cutoff date of [redacted]20[redacted]

Table 14.3.1.3.6.2.J

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2 for Japanese Patients
Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 7) n (%)	P->D (N = 4) n (%)	Total (N = 11) n (%)
消化不良	0	1 (25.0)	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (25.0)	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	0	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	1 (14.3)	0	1 (9.1)
発熱	1 (14.3)	0	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	1 (14.3)	0	1 (9.1)
肝胆道系障害	0	1 (25.0)	1 (9.1)
Related	0	1 (25.0)	1 (9.1)
Not Related	0	0	0
肝機能異常	0	1 (25.0)	1 (9.1)
Related	0	1 (25.0)	1 (9.1)
Not Related	0	0	0

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.6.2.J

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2 for Japanese Patients
Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 7) n (%)	P->D (N = 4) n (%)	Total (N = 11) n (%)
感染症および寄生虫症	1 (14.3)	0	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	1 (14.3)	0	1 (9.1)
皮膚感染	1 (14.3)	0	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	1 (14.3)	0	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	0	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	1 (14.3)	0	1 (9.1)
背部痛	1 (14.3)	0	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	1 (14.3)	0	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (50.0)	2 (18.2)
Related	0	0	0
Not Related	0	2 (50.0)	2 (18.2)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.6.2.J

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Relationship for Treatment Period 2 for Japanese Patients
Safety Set for Japanese Patients

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 7) n (%)	P->D (N = 4) n (%)	Total (N = 11) n (%)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (25.0)	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (25.0)	1 (9.1)
蕁麻疹	0	1 (25.0)	1 (9.1)
Related	0	0	0
Not Related	0	1 (25.0)	1 (9.1)

D->D: Danicopan at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2; P->D: Placebo at Treatment Period 1 and Danicopan at Treatment Period 2
TEAE = Treatment-emergent adverse event, % = n/N*100
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period is regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods are only counted once in the treatment period the event started.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Highest relationship for each patient per SOC/PT is summarized.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
Any Adverse Event	55 (96.5)	413	25 (92.6)	231	80 (95.2)	644
血液およびリンパ系障害	14 (24.6)	22	8 (29.6)	28	22 (26.2)	50
貧血	5 (8.8)	5	1 (3.7)	3	6 (7.1)	8
溶血	3 (5.3)	3	3 (11.1)	5	6 (7.1)	8
ブレイクスルー溶血	5 (8.8)	6	0		5 (6.0)	6
好中球減少症	4 (7.0)	5	1 (3.7)	1	5 (6.0)	6
血小板減少症	1 (1.8)	1	2 (7.4)	12	3 (3.6)	13
血球減少症	0		1 (3.7)	4	1 (1.2)	4
骨髄浮腫	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
出血性素因	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
白血球減少症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
網状赤血球増加症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
脾腫	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
心臓障害	3 (5.3)	3	4 (14.8)	5	7 (8.3)	8
動悸	2 (3.5)	2	1 (3.7)	1	3 (3.6)	3
頻脈	0		2 (7.4)	2	2 (2.4)	2
心嚢液貯留	0		1 (3.7)	2	1 (1.2)	2
心粗動	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
耳および迷路障害	2 (3.5)	2	3 (11.1)	3	5 (6.0)	5
回転性めまい	1 (1.8)	1	2 (7.4)	2	3 (3.6)	3
耳鳴	1 (1.8)	1	1 (3.7)	1	2 (2.4)	2
眼障害	3 (5.3)	3	3 (11.1)	4	6 (7.1)	7
霰粒腫	0		1 (3.7)	2	1 (1.2)	2
眼瞼炎	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
ドライアイ	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
眼出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
流涙増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
眼障害（続き）						
光視症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
胃腸障害	27 (47.4)	55	12 (44.4)	33	39 (46.4)	88
下痢	8 (14.0)	13	4 (14.8)	8	12 (14.3)	21
悪心	7 (12.3)	9	3 (11.1)	5	10 (11.9)	14
嘔吐	5 (8.8)	6	1 (3.7)	2	6 (7.1)	8
便秘	3 (5.3)	3	3 (11.1)	4	6 (7.1)	7
腹痛	1 (1.8)	1	3 (11.1)	4	4 (4.8)	5
消化不良	1 (1.8)	1	3 (11.1)	3	4 (4.8)	4
上腹部痛	1 (1.8)	1	2 (7.4)	2	3 (3.6)	3
腹部不快感	2 (3.5)	3	0		2 (2.4)	3
歯肉出血	1 (1.8)	2	1 (3.7)	1	2 (2.4)	3
口内炎	2 (3.5)	3	0		2 (2.4)	3
鼓腸	1 (1.8)	1	1 (3.7)	1	2 (2.4)	2
膵炎	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
胃腸障害（続き）						
肛門紅斑	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
アフタ性潰瘍	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
デュラフォア血管奇形	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
変色吐物	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
食中毒	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
血便排泄	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
痔核	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
口腔内出血	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
口腔内潰瘍形成	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
非感染性歯肉炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
直腸炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
唾液腺痛	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (47.4)	50	11 (40.7)	27	38 (45.2)	77
発熱	16 (28.1)	24	3 (11.1)	5	19 (22.6)	29
疲労	7 (12.3)	8	2 (7.4)	2	9 (10.7)	10
無力症	4 (7.0)	4	4 (14.8)	11	8 (9.5)	15
胸部不快感	1 (1.8)	2	2 (7.4)	2	3 (3.6)	4
末梢性浮腫	3 (5.3)	3	0		3 (3.6)	3
インフルエンザ様疾患	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
疼痛	1 (1.8)	1	1 (3.7)	1	2 (2.4)	2
疾患進行	0		1 (3.7)	3	1 (1.2)	3
非心臓性胸痛	1 (1.8)	2	0		1 (1.2)	2
カテーテル留置部位そう痒感	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
悪寒	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
倦怠感	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
粘膜の炎症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
浮腫	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
末梢腫脹	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
ステントグラフトエンドリーク	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
肝胆道系障害	8 (14.0)	8	5 (18.5)	5	13 (15.5)	13
肝機能異常	1 (1.8)	1	2 (7.4)	2	3 (3.6)	3
胆嚢炎	1 (1.8)	1	1 (3.7)	1	2 (2.4)	2
胆石症	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
黄疸	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
肝鉄症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
高ビリルビン血症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
肝障害	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
門脈拡張	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
感染症および寄生虫症	31 (54.4)	51	19 (70.4)	41	50 (59.5)	92
COVID-19	14 (24.6)	14	10 (37.0)	10	24 (28.6)	24

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
感染症および寄生虫症（続き）						
尿路感染	6 (10.5)	6	2 (7.4)	2	8 (9.5)	8
上咽頭炎	5 (8.8)	6	0		5 (6.0)	6
胃腸炎	2 (3.5)	2	2 (7.4)	2	4 (4.8)	4
上気道感染	2 (3.5)	2	1 (3.7)	2	3 (3.6)	4
膀胱炎	2 (3.5)	2	1 (3.7)	1	3 (3.6)	3
インフルエンザ	0		2 (7.4)	3	2 (2.4)	3
副鼻腔炎	1 (1.8)	1	1 (3.7)	2	2 (2.4)	3
帯状疱疹	0		2 (7.4)	2	2 (2.4)	2
肺炎	0		2 (7.4)	2	2 (2.4)	2
気道感染	1 (1.8)	1	1 (3.7)	1	2 (2.4)	2
皮膚感染	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
ウイルス感染	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
限局性感染	1 (1.8)	2	0		1 (1.2)	2
急性副鼻腔炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
感染症および寄生虫症（続き）						
バルトリン腺炎	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
気管支炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
COVID-19肺炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
カンジダ感染	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
蜂巣炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
皮膚幼虫移行症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
眼感染	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
毛包炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
せつ	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
ウイルス性胃腸炎	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
消化管感染	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
ウイルス性消化管感染	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
陰部ヘルペス	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
感染症および寄生虫症（続き）						
麦粒腫	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
鼻ヘルペス	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
好中球減少性敗血症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
爪囲炎	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
歯周炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
RSウイルス感染	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
鼻炎	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
ブドウ球菌性敗血症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
歯感染	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
創傷感染	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	10 (17.5)	18	6 (22.2)	13	16 (19.0)	31
挫傷	3 (5.3)	7	1 (3.7)	1	4 (4.8)	8
転倒	1 (1.8)	3	1 (3.7)	1	2 (2.4)	4
ワクチン接種合併症	0		2 (7.4)	3	2 (2.4)	3

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
凍瘡	0		1 (3.7)	2	1 (1.2)	2
大腿骨骨折	0		1 (3.7)	2	1 (1.2)	2
アレルギー性輸血反応	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
動物咬傷	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
発熱性非溶血性輸血反応	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
処置後挫傷	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
処置後下痢	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
処置後出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
肋骨骨折	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
皮膚擦過傷	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
脊椎圧迫骨折	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
ストレス骨折	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
腱断裂	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
胸椎骨折	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
臨床検査	18 (31.6)	51	5 (18.5)	8	23 (27.4)	59
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.3)	3	1 (3.7)	1	4 (4.8)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.3)	4	0		3 (3.6)	4
血中ビリルビン増加	2 (3.5)	8	0		2 (2.4)	8
白血球数減少	2 (3.5)	8	0		2 (2.4)	8
体重増加	1 (1.8)	1	1 (3.7)	3	2 (2.4)	4
血小板数減少	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
SARS-CoV-2検査陽性	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
好中球数減少	1 (1.8)	10	0		1 (1.2)	10
体温上昇	0		1 (3.7)	2	1 (1.2)	2
抗核抗体陽性	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
血中コレステロール増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
血中クレアチン増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
臨床検査（続き）						
血圧上昇	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
血中トリグリセリド増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
ヘモグロビン減少	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
肝酵素上昇	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
国際標準比増加	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
リンパ球数減少	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
血清フェリチン増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
尿検査異常	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
超低比重リポ蛋白増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
体重減少	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
代謝および栄養障害	8 (14.0)	11	2 (7.4)	2	10 (11.9)	13
食欲減退	2 (3.5)	2	1 (3.7)	1	3 (3.6)	3
低カリウム血症	1 (1.8)	1	1 (3.7)	1	2 (2.4)	2

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
代謝および栄養障害（続き）						
低カルシウム血症	1 (1.8)	2	0		1 (1.2)	2
低ナトリウム血症	1 (1.8)	2	0		1 (1.2)	2
高コレステロール血症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
高トリグリセリド血症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
鉄欠乏	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
鉄過剰	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	22 (38.6)	42	6 (22.2)	13	28 (33.3)	55
関節痛	6 (10.5)	7	3 (11.1)	4	9 (10.7)	11
四肢痛	7 (12.3)	9	1 (3.7)	1	8 (9.5)	10
背部痛	4 (7.0)	4	3 (11.1)	3	7 (8.3)	7
筋肉痛	4 (7.0)	7	0		4 (4.8)	7
筋痙縮	1 (1.8)	1	1 (3.7)	2	2 (2.4)	3
顎痛	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
筋骨格不快感	1 (1.8)	2	0		1 (1.2)	2

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
関節炎	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
骨痛	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
鼡径部痛	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
椎間板変性症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
関節腫脹	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
四肢不快感	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
頚部痛	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
変形性関節症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
骨粗鬆症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
脊柱管狭窄症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
腱痛	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
腱炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
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）	2 (3.5)	2	1 (3.7)	1	3 (3.6)	3
線維性組織球腫	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
浸潤性乳管癌	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
骨髄異形成症候群	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
神経系障害	14 (24.6)	23	5 (18.5)	8	19 (22.6)	31
頭痛	11 (19.3)	16	2 (7.4)	2	13 (15.5)	18
浮動性めまい	5 (8.8)	5	1 (3.7)	1	6 (7.1)	6
嗜眠	1 (1.8)	1	1 (3.7)	2	2 (2.4)	3
過眠症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
記憶障害	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
錯感覚	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
痙攣発作	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
精神障害	6 (10.5)	7	3 (11.1)	4	9 (10.7)	11
不眠症	3 (5.3)	3	2 (7.4)	2	5 (6.0)	5

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
精神障害（続き）						
うつ病	1 (1.8)	1	1 (3.7)	1	2 (2.4)	2
不安	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
抑うつ気分	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
幻覚	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
落ち着きのなさ	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
腎および尿路障害	8 (14.0)	9	4 (14.8)	13	12 (14.3)	22
着色尿	3 (5.3)	3	1 (3.7)	1	4 (4.8)	4
血尿	1 (1.8)	1	1 (3.7)	5	2 (2.4)	6
蛋白尿	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
排尿困難	0		1 (3.7)	2	1 (1.2)	2
ヘモグロビン尿	0		1 (3.7)	2	1 (1.2)	2
尿閉	0		1 (3.7)	2	1 (1.2)	2
尿路結石	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
夜間頻尿	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
腎および尿路障害（続き）						
尿管結石症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
尿道狭窄	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
生殖系および乳房障害	7 (12.3)	8	3 (11.1)	4	10 (11.9)	12
月経困難症	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
乳房腫瘤	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
乳房痛	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
重度月経出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
卵巣嚢胞	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
前立腺炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
陰嚢皮膚炎	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
陰嚢紅斑	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
腟出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
外陰腟灼熱感	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
外陰腟発疹	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (33.3)	30	6 (22.2)	7	25 (29.8)	37
咳嗽	5 (8.8)	5	1 (3.7)	1	6 (7.1)	6
呼吸困難	3 (5.3)	3	2 (7.4)	2	5 (6.0)	5
口腔咽頭痛	5 (8.8)	5	0		5 (6.0)	5
湿性咳嗽	3 (5.3)	3	0		3 (3.6)	3
鼻漏	3 (5.3)	3	0		3 (3.6)	3
鼻出血	1 (1.8)	1	1 (3.7)	1	2 (2.4)	2
しゃっくり	0		1 (3.7)	2	1 (1.2)	2
労作性呼吸困難	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
喀血	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
鼻閉	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
肺塞栓症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
肺出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
肺高血圧症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）						
肺腫瘤	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
アレルギー性鼻炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
副鼻腔痛	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
くしゃみ	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
上気道咳症候群	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
皮膚および皮下組織障害	9 (15.8)	11	7 (25.9)	10	16 (19.0)	21
湿疹	2 (3.5)	3	1 (3.7)	1	3 (3.6)	4
紅斑	1 (1.8)	1	1 (3.7)	2	2 (2.4)	3
ざ瘡	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
そう痒症	1 (1.8)	1	1 (3.7)	1	2 (2.4)	2
脱毛症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
肝斑	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
皮膚乾燥	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
異汗性湿疹	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
皮膚および皮下組織障害（続き）						
皮脂欠乏性湿疹	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
多汗症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
紅斑性皮疹	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
斑状丘疹状皮疹	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
皮膚病変	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
蕁麻疹	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
外科および内科処置	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
副鼻腔手術	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
血管障害	6 (10.5)	6	2 (7.4)	2	8 (9.5)	8
高血圧	3 (5.3)	3	0		3 (3.6)	3
大動脈拡張	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
深部静脈血栓症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
潮紅	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
出血	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.2.2.4
Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
血管障害（続き）						
ほてり	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
TEAE that has a starting date occurred during a certain Treatment Period are regarded as TEAE at that Treatment Period. Any TEAEs lasted across treatment periods is only counted once in the treatment period the event started.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.10.4
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
Any Serious Adverse Event	9 (15.8)	16	8 (29.6)	18	17 (20.2)	34
血液およびリンパ系障害	0		3 (11.1)	3	3 (3.6)	3
溶血	0		2 (7.4)	2	2 (2.4)	2
出血性素因	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
心臓障害	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
心嚢液貯留	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
耳および迷路障害	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
回転性めまい	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
胃腸障害	2 (3.5)	2	1 (3.7)	2	3 (3.6)	4
上腹部痛	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
下痢	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
デュラフォア血管奇形	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
膵炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.10.4
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.5)	3	1 (3.7)	1	3 (3.6)	4
発熱	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
疾患進行	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
ステントグラフトエンドリーク	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
肝胆道系障害	2 (3.5)	2	0		2 (2.4)	2
胆嚢炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
胆石症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
感染症および寄生虫症	3 (5.3)	4	4 (14.8)	5	7 (8.3)	9
COVID-19	2 (3.5)	2	2 (7.4)	2	4 (4.8)	4
COVID-19肺炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
膀胱炎	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
好中球減少性敗血症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
肺炎	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
ブドウ球菌性敗血症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.10.4
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
傷害、中毒および処置合併症	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
大腿骨骨折	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
臨床検査	2 (3.5)	2	1 (3.7)	2	3 (3.6)	4
体温上昇	0		1 (3.7)	2	1 (1.2)	2
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
ヘモグロビン減少	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
関節痛	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	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）	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
浸潤性乳管癌	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
神経系障害	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
頭痛	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	2	0		1 (1.2)	2
肺塞栓症	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.10.4
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）						
肺出血	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

% = n/N*100. E = total number of events.
In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

Table 14.3.1.3.15.4
Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Withdrawal of Study Drug
by MedDRA System Organ Class and Preferred Term for Overall Danicopan Treatment Up to Data Cut-off
Safety Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	D->D (N = 57) n (%)	E	P->D (N = 27) n (%)	E	Total (N = 84) n (%)	E
Any Adverse Event	3 (5.3)	5	2 (7.4)	2	5 (6.0)	7
胃腸障害	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
膵炎	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
肝胆道系障害	0		2 (7.4)	2	2 (2.4)	2
胆嚢炎	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
肝機能異常	0		1 (3.7)	1	1 (1.2)	1
臨床検査	3 (5.3)	4	0		3 (3.6)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1
肝酵素上昇	1 (1.8)	1	0		1 (1.2)	1

In summarizing n(%), if a patient had multiple events for a particular SOC, he/she is counted only once for that SOC.
SOCs are sorted alphabetically and PTs are sorted by decreasing percent based on Total column.
SOCs and PTs were coded using MedDRA version 25.1.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE

1. その他の重篤な有害事象の詳細

Participant ID
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Participant ID	[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	4[redacted] years/Female/White
Treatment Assignment and Dose	TP1: danicopan 150 mg tid TP2: danicopan 150 mg tid LTE Period: danicopan 150 mg tid, 200 mg tid (Study Day 281 onwards)
C5i background therapy	Ravulizumab IV 3600 mg (TP1, TP2, and LTE Period [Study Day 202 to Study Day 470]), 3300 mg (LTE Period [Study Day 526 onwards])
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
浸潤性乳管癌 (Invasive ductal carcinoma, Nottingham Grade 3, 11 mm)	Study Day 422 (LTE)	Serious	Not Recovered/ Not Resolved/ NA	Not related	Dose not changed
肺出血 (Pulmonary hemorrhage)	Study Day 496 (LTE)	Serious	Recovered/ Resolved/ Study Day 502	Not related	Drug interrupted
肺塞栓症 (Chest pain related to acute pulmonary embolism)	Study Day 503 (LTE)	Serious	Recovered/ Resolved/ Study Day 507	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; NA = not applicable; SAE = serious adverse event; tid = three times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: arthralgia (20[redacted]), headache (20[redacted]), and breast mass (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: ascorbic acid/ferrous fumarate/folic acid/iron polysaccharide complex/nicotinic acid, and folic acid.

治験責任医師の見解：「浸潤性乳管癌」、「肺出血」、「肺塞栓症」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	4[redacted] years/Female/White
Treatment Assignment and Dose	TP1: danicopan 150 mg tid TP2: danicopan 200 mg tid LTE Period: danicopan 200 mg tid
C5i background therapy	Eculizumab IV 1200 mg (TP1, TP2, and LTE Period)
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
ヘモグロビン減少 (Worsening low haemoglobin)	Study Day 302 (LTE)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 304	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; SAE = serious adverse event; tid = three times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: menopause ([redacted]/[redacted]), epilepsy (19[redacted]/20[redacted]), aplastic anemia (20[redacted]/20[redacted]), cholecystitis acute (20[redacted]/20[redacted]), and hemoglobin decreased (20[redacted]/[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: penicillin NOS, estradiol, colecalciferol, and folic acid.

治験責任医師の見解：「ヘモグロビン減少」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	4[redacted] years/Female/Asian
Treatment Assignment and Dose	TP1: placebo TP2: danicopan 150 mg tid, 200 mg tid (Study Day 126 onwards) LTE Period: danicopan 200 mg tid
C5i background therapy	Ravulizumab IV 3300 mg (TP1, TP2, and LTE Period)
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
溶血(Hemolysis)	Study Day 143 (TP2)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 144	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; SAE = serious adverse event; tid = three times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: gestational diabetes (20[redacted]/20[redacted]), female sterilization (20[redacted]/20[redacted]), anemia (20[redacted]/[redacted]), cardiomegaly (20[redacted]/[redacted]), and hemochromatosis (20[redacted]/[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: folic acid, cyanocobalamin/pyridoxine hydrochloride/thiamine hydrochloride, deferiprone, bisoprolol, and ascorbic acid/biotin/cobalt sulfate/copper sulfate/cyanocobalamin/docusate sodium/folic acid/intrinsic factor/iron pentacarbonyl/sodium molybdate/tocopherol (Hemax).

治験責任医師の見解：「溶血」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☒ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	7[redacted] years/Male/White
Treatment Assignment and Dose	TP1: danicopan 150 mg tid TP2: danicopan 200 mg tid LTE Period: danicopan 200 mg tid
C5i background therapy	Eculizumab IV 1200 mg (TP1, TP2, and LTE Period)
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
非心臓性胸痛 (Non-cardiac chest pain)	Day -5 (Pretreatment)	Serious	Recovered/ Resolved/ Study Day 6	Not related	NA
肝障害 (Chronic liver disease)	Study Day 2 (TP1)	Nonserious	Recovering/ Resolving/ NA	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; NA = not applicable; SAE = serious adverse event; tid = 3 times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: hypothyroidism (20[redacted]), atrial fibrillation (20[redacted]), calculus bladder (20[redacted]), renal failure (20[redacted]), hypertension (20[redacted]), leukoencephalopathy (20[redacted]), splenectomy (20[redacted]), Cardiac ablation (20[redacted]), and hyperglycemia (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: levothyroxine sodium, allopurinol, amiloride hydrochloride/hydrochlorothiazide, bisoprolol fumarate, ciprofloxacin, metformin, piperacillin sodium/tazobactam sodium, lorazepam, metamizole, paracetamol, omeprazole, glucose/sodium chloride, potassium chloride, and furosemide.

治験責任医師の見解：「非心臓性胸痛」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	6[redacted] years/Female/White
Treatment Assignment and Dose	TP1: placebo TP2: danicopan 150 mg tid, 200 mg tid (Study Day 127 onwards) LTE Period: danicopan 200 mg tid
C5i background therapy	Eculizumab IV 900 mg (TP1, TP2, and LTE Period [Study Days 181 and 195]) Ravulizumab IV 2700 mg (LTE Period [Study Day 211]), 3300 mg (LTE Period [Study Day 224 onwards])
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
回転性めまい (Vertigo)	Study Day 145 (TP2)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 148	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; SAE = serious adverse event; tid = three times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: hepatic cyst ([redacted]), Crohn's disease ([redacted]), asthma ([redacted]), splenic artery aneurysm ([redacted]), fibula fracture ([redacted]), pancytopenia ([redacted]), aplastic anemia ([redacted]), Bell's palsy ([redacted]), and renal impairment ([redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: salbutamol, folic acid, danazol, and ciclosporin.

治験責任医師の見解：「回転性めまい」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	7[redacted] years/Male/Asian
Treatment Assignment and Dose	TP1: danicopan 150 mg tid, 200 mg tid (Study Day 43 onwards) TP2: danicopan 200 mg tid LTE Period: danicopan 200 mg tid
C5i background therapy	Eculizumab IV 900 mg (TP1, TP2, and LTE Period [Study Day 169]) Ravulizumab IV 2700 mg (LTE Period [Study Day 183]), 3300 mg (LTE Period [Study Day 197 onwards])
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
発熱 (Fever)	Study Day 92 (TP2)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 106	Not related	Dose not changed
デュラフォア血管奇形 (Dieulafoy ulcer)	Study Day 157 (TP2)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 164	Not related	Dose not changed
ステントグラフトエンドリーク (Type I endoleak after EVAR)	Study Day 207 (LTE)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 212	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); EVAR = endovascular aortic aneurysm repair; ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; SAE = serious adverse event; tid = three times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: hypertension (19[redacted]/[redacted]), esophagitis (20[redacted]/20[redacted]), benign prostatic hyperplasia (20[redacted]/[redacted]), gastric ulcer (20[redacted]/20[redacted]), aortic aneurysm (20[redacted]/20[redacted]), dyslipidemia (20[redacted]/[redacted]), deep vein thrombosis (20[redacted]/20[redacted]), seborrheic dermatitis (20[redacted]/20[redacted]), epistaxis (20[redacted]/20[redacted]), and nasal septum deviation (20[redacted]/20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: perindopril erbumine, amlodipine besilate, tamsulosin hydrochloride, atorvastatin calcium trihydrate, chlorphenamine maleate, and rivaroxaban.

治験責任医師の見解：「発熱」、「デュラフォア血管奇形」、「ステントグラフトエンドリーク」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	4[redacted] years/Female/Asian
Treatment Assignment and Dose	TP1: danicopan 150 mg tid TP2: danicopan 150 mg tid LTE Period: danicopan 150 mg tid
C5i background therapy	Eculizumab IV 900 mg (TP1 and TP2), Ravulizumab IV 2700 mg (LTE Period [Study Day 183]), 3300 mg (LTE Period [Study Day 197 onwards])
Study Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
COVID-19 肺炎 (Covid pneumonia)	Study Day 153 (TP2)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 171	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); COVID-19 = coronavirus disease 2019; ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; SAE = serious adverse event; tid = three times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: Hepatitis toxic (20[redacted]/20[redacted]), abnormal uterine bleeding (20[redacted]/20[redacted]), deep vein thrombosis (20[redacted]/20[redacted]), and arthralgia (20[redacted]/20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: None.

治験責任医師の見解：「COVID-19 肺炎」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☒ Discontinuation due to AE ☒ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	7[redacted] years/Male/Asian
Treatment Assignment and Dose	TP1: placebo TP2: danicopan 150 mg tid, 200 mg tid (Study Day 127 onwards) LTE Period: danicopan 200 mg tid
C5i background therapy	Ravulizumab IV 3000 mg (TP1); 3300 mg (TP2)
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
肝機能異常 (Hepatic function disorder)	Study Day 169 (LTE)	Nonserious	Recovering/Resolving/ NA	Related	Study Drug withdrawn
疾患進行 (Worsening of PNH)	Study Day 197 (LTE / Follow-up Period)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 204	Not related	NA; participant already off treatment

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; NA = not applicable; SAE = serious adverse event; tid = 3 times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: headache (19[redacted]), myelodysplastic syndrome (20[redacted]), gastric ulcer (20[redacted]), dysuria (20[redacted]), lumbar spinal stenosis (20[redacted]), spinal osteoarthritis (20[redacted]), cataract (20[redacted]/20[redacted]), cholelithiasis (20[redacted]/20[redacted]), constipation (20[redacted]), neuralgia (20[redacted]), and Bowen's disease (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: prednisolone, ciclosporin, esomeprazole magnesium, alendronate sodium, eldecalcitol, tamsulosin hydrochloride, loxoprofen sodium dihydrate, domperidone, mosapride citrate, butyric acid, magnesium oxide, fursultiamine hydrochloride, paracetamol, limaprost alfadex, and gentamicin sulfate.

治験責任医師の見解：「疾患進行」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	6[redacted] years/Male/White
Treatment Assignment and Dose	TP1: danicopan 150 mg tid; 200 mg tid (Study Day 43 to Study Day 50) TP2: danicopan 150 mg tid LTE Period: danicopan 150 mg tid
C5i background therapy	Eculizumab IV 900 mg (TP1, TP2, and LTE Period)
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
COVID-19 (Covid infection)	Study Day 49 (TP1)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 82	Not related	Dose reduced
ブドウ球菌性敗血症 (Staphylococcus epidermidis sepsis)	Study Day 141 (TP2)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 156	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); COVID-19 = coronavirus disease 2019; ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; SAE = serious adverse event; tid = three times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: blood uric acid increased ([redacted]), hypercholesterolemia ([redacted]), obesity ([redacted]), myocardial ischemia (20[redacted]), coronary angioplasty (20[redacted]/20[redacted]), coronary arterial stent insertion (20[redacted]/20[redacted]), chronic kidney disease (20[redacted]), hypertension (20[redacted]), obstructive sleep apnea syndrome (20[redacted]), myelodysplastic syndrome (20[redacted]), type 2 diabetes mellitus (20[redacted]), interstitial lung disease (20[redacted]), palatal ulcer (20[redacted]/20[redacted]), and biopsy palate (20[redacted]/20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: ramipril, atorvastatin, ezetimibe, metoprolol tartrate, acetylsalicylic acid, pantoprazole, sulfamethoxazole/trimethoprim, prednisone, liraglutide, deferasirox, and cefixime.

治験責任医師の見解：「COVID-19」、「ブドウ球菌性敗血症」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	4[redacted] years/Male/Other
Treatment Assignment and Dose	TP1: danicopan 150 mg tid TP2: danicopan 150 mg tid LTE Period: danicopan 200 mg tid
C5i background therapy	Ravulizumab IV 3300 mg (TP1, TP2, and LTE Period)
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
胆嚢炎 (Cholecystitis)	Study Day 50 (TP1)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 55	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; SAE = serious adverse event; tid = three times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: anemia (20[redacted]), hemolysis (20[redacted]), fatigue (20[redacted]), platelet count decreased (20[redacted]), hyperthyroidism (20[redacted]), hypertension (20[redacted]), alanine aminotransferase increased (20[redacted]), blood bilirubin increased (20[redacted]), and blood lactate dehydrogenase increased (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: penicillin NOS, folic acid, and triamterene.

治験責任医師の見解：「胆嚢炎」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	5[redacted] years/Female/Race not reported
Treatment Assignment and Dose	TP1: placebo TP2: danicopan 150 mg tid, 200 mg tid (from Study Day 127) LTE Period: danicopan 200 mg tid
C5i background therapy	Eculizumab IV 1200 mg (TP1, TP2, and LTE Period)
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
貧血 (Worsening anemia)	Study Day 6 (TP1)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 8	Not related	Dose not changed
腹痛 (Abdominal pain)	Study Day 6 (TP1)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 8	Not related	Dose not changed
頭痛 (Headaches)	Study Day 107 (TP2)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 108	Related	Dose not changed
COVID-19 (Covid-19 infection)	Study Day 387 (LTE)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 399	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; SAE = serious adverse event; tid = three times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: osteoporosis ([redacted]), appendicectomy ([redacted]), sclerotherapy ([redacted]), fibrosis ([redacted]) hysterectomy ([redacted]), anemia ([redacted]), genital herpes ([redacted]), stress ([redacted]), hemochromatosis ([redacted]), anxiety ([redacted]), and depression ([redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: cyanocobalamin, folic acid, phenoxymethylpenicillin, colecalciferol, deferiprone, escitalopram oxalate, alprazolam, and nefopam hydrochloride.

治験責任医師の見解：「貧血」、「腹痛」、「COVID-19」は治験薬と関連なし、「頭痛」は治験薬と関連ありと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	4[redacted] years/Female/White
Treatment Assignment and Dose	TP1: placebo TP2: danicopan 150 mg tid, 200 mg tid (Day 127 onwards) LTE Period: danicopan 200 mg tid
C5i background therapy	Eculizumab IV 1500 mg (TP1, TP2, and LTE Period)
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
下痢 (Diarrhoea)	Study Day 361 (LTE)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 362	Not related	Dose not changed
体温上昇 (Increased temperature)	Study Day 361 (LTE)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 364	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; SAE = serious adverse event; tid = 3 times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: hypothyroidism ([redacted]), gastric polyps ([redacted]), gastroesophageal reflux disease ([redacted]), asthma ([redacted]), cholecystectomy ([redacted]), hypertension (20[redacted]), depression (20[redacted]), caesarean section (20[redacted]), Type 2 diabetes mellitus (20[redacted]), cholelithiasis (20[redacted]), anemia (20[redacted]), hepatic steatosis (20[redacted]), central venous catheterization (20[redacted]), and sciatica (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: ramipril, budesonide/formoterol fumarate, dulaglutide, citalopram, levothyroxine sodium, omeprazole, metformin, penicillin NOS, and folic acid.

治験責任医師の見解：「下痢」、「体温上昇」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☒ Discontinuation due to AE ☒ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	2[redacted] years/Female/White
Treatment Assignment and Dose	TP1: danicopan 150 mg tid
C5i background therapy	Eculizumab IV 900 mg (TP1)
Status at Data Cutoff	TP1

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
血中ビリルビン増加 (Bilirubin increase)	Study Day 44 (TP1)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 54	Related	Drug withdrawn
膵炎 (Pancreatitis)	Study Day 44 (TP1)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 72	Related	Drug withdrawn

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; SAE = serious adverse event; tid = 3 times per day; TP1 = Treatment Period 1

Medical history (year of onset/year of resolution) included: aplastic anemia (20[redacted]/[redacted]), renal failure (20[redacted]/[redacted]), and bone marrow failure (20[redacted]/[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: pantoprazole and folic acid.

治験責任医師の見解：「血中ビリルビン増加」、「膵炎」は治験薬と関連ありと判断した。

Participant ID	[redacted]-[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	7[redacted] years/Male/White
Treatment Assignment and Dose	TP1: placebo TP2: danicopan 150 mg tid LTE Period: danicopan 150 mg tid
C5i background therapy	Eculizumab IV 1200 mg (TP1, TP2, and LTE Period)
Status at Data Cutoff	LTE Period

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
心嚢液貯留 (Symptomatic pericardium effusion)	Study Day 369 (LTE)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 375	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; LTE = Long Term Extension; SAE = serious adverse event; tid = 3 times per day; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

Medical history (year of onset/year of resolution) included: asthenia ([redacted]), gout (20[redacted]), chronic kidney disease (20[redacted]), ecchymosis (20[redacted]), hypertension (20[redacted]), rotator cuff syndrome (20[redacted]), venous thrombosis limb (20[redacted]), and macular degeneration (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: allopurinol, phenoxymethylpenicillin, pantoprazole, amlodipine, and prednisone.

治験責任医師の見解：「心嚢液貯留」は治験薬と関連なしと判断した。

Participant ID	[redacted]
Narrative Type(s)	☐ Death ☒ SAE ☐ Discontinuation due to AE ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy
Demography (Age/Sex/Race)	3[redacted] years/Female/White
Treatment Assignment and Dose	TP1: placebo
C5i background therapy	Eculizumab IV 900 mg (TP1)
Status at Data Cutoff	TP1

Preferred Term (Verbatim Term)	**Onset Day**	**Seriousness**	**Status of Event/ Day of Resolution**	**Relationship to Study Intervention as Determined by Investigator**	**Action Taken with Study Intervention**
頭痛 (Headache)	Study Day 27 (TP1)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 29	Not related	Dose not changed
頭痛 (Headache)	Study Day 33 (TP1)	Serious	Recovered/Resolved/ Study Day 64	Not related	Dose not changed

Abbreviations: AE = adverse event; C5i = complement component 5 inhibitor (eculizumab or ravulizumab); ID = identification number; IV = intravenous; SAE = serious adverse event; TP1 = Treatment Period 1

Medical history (year of onset/year of resolution) included: craniocerebral injury (20[redacted]), epilepsy (20[redacted]), endometriosis (20[redacted]), foot fracture (20[redacted]), headache (20[redacted]), fistula (20[redacted]), fibula fracture (20[redacted]), and adenomyosis (20[redacted]).

Concomitant medications on Study Day 1 included: codeine phosphate/paracetamol, paracetamol, phenytoin, duloxetine, vitamin D NOS, and ascorbic acid.

治験責任医師の見解：いずれの「頭痛」も治験薬と関連なしと判断した。