エムパベリ皮下注 1080 mg

＜ペグセタコプラン皮下注製剤＞

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

2.5　臨床に関する概括評価 8
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　申請適応症 8
2.5.1.2　ペグセタコプラン 8
2.5.1.3　C3G 及び一次性 IC-MPGN の背景及び根拠 9
2.5.1.3.1　病態生理学及び臨床症状 9
2.5.1.3.2　疫学 13
2.5.1.3.3　臨床転帰 14
2.5.1.3.4　疾患進行のリスク因子 15
2.5.1.3.5　タンパク尿及び疾患進行 15
2.5.1.3.6　C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する最近の治療 17
2.5.1.3.7　科学的根拠及び作用機序 19
2.5.1.4　臨床開発計画 20
2.5.1.5　試験実施状況 21
2.5.1.6　規制当局との相談の経緯 23
2.5.1.6.1　外国での規制当局との相談の経緯 23
2.5.1.6.2　日本での規制当局との相談の経緯 24
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 24
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1　薬物動態 26
2.5.3.2　薬力学 27
2.5.3.3　免疫原性 28
2.5.4　有効性の概括評価 29
2.5.4.1　試験デザイン及び試験方法 29
2.5.4.1.1　APL2-C3G-310 試験 29
2.5.4.1.2　APL2-C3G-314 試験 31
2.5.4.1.3　APL2-C3G-204 試験 31
2.5.4.1.4　APL2-201 試験 31
2.5.4.2　有効性の結果 32
2.5.4.2.1　APL2-C3G-310 試験 32
2.5.4.2.1.1　主要評価項目（ベースラインと比較した Week 26 の尿中タンパク／クレアチニン比の対数変換比） 32
2.5.4.2.1.2　主な副次評価項目 34
2.5.4.2.1.3　その他の副次評価項目 36
2.5.4.2.1.4　Week 52 の探索的評価項目 36

2.5.4.2.1.5 結論 39
2.5.4.3 試験間の結果の比較....40
2.5.4.3.1 タンパク尿 40
2.5.4.3.2 推算糸球体濾過量....41
2.5.4.3.3 C3c 染色....42
2.5.4.4 部分集団における結果の比較....43
2.5.4.4.1 基礎疾患の種類....45
2.5.4.4.2 年齢....47
2.5.4.4.3 腎移植歴 48
2.5.4.5 日本人被験者の結果....50
2.5.4.5.1 主要評価項目（ベースラインと比較した Week 26 の尿中タンパク／クレアチニン比の対数変換比） 51
2.5.4.5.2 主な副次評価項目 51
2.5.4.6 有効性評価の結論及び考察 52
2.5.5 安全性の概括評価....53
2.5.5.1 有害事象 53
2.5.5.1.1 有害事象の概要....54
2.5.5.1.1.1 APL2-C3G-310 試験....54
2.5.5.1.2 比較的よくみられる有害事象....55
2.5.5.1.2.1 APL2-C3G-310 試験無作為化投与期間....55
2.5.5.2 重篤な有害事象....56
2.5.5.3 死亡....57
2.5.5.4 その他の重要な有害事象 57
2.5.5.4.1 重度又は重篤な感染症 57
2.5.5.4.2 重度又は重篤な急性腎障害 58
2.5.5.4.3 過敏症....59
2.5.5.4.4 血小板減少症 59
2.5.5.5 臨床検査値の評価....59
2.5.5.6 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 60
2.5.5.7 長期安全性 60
2.5.5.8 特別な患者集団における安全性....60
2.5.5.8.1 年齢....60
2.5.5.8.1.1 青年期患者....60
2.5.5.8.1.2 高齢患者....60
2.5.5.8.2 腎移植の有無別の安全性 60
2.5.5.8.3 腎不全患者 60
2.5.5.9 抗薬物抗体の臨床的影響 61

2.5.5.10 過量投与 61
2.5.5.11 薬物乱用 61
2.5.5.12 離脱症状及び反跳現象 61
2.5.5.13 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 61
2.5.5.14 市販後のデータ 62
2.5.5.15 安全性の検討及び結論 62
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 63
2.5.6.1 治療の背景 63
2.5.6.1.1 C3G 及び一次性 IC-MPGN 63
2.5.6.1.2 現行の治療 64
2.5.6.2 ベネフィット 65
2.5.6.3 リスク 68
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 69
2.5.6.5 補遺 70
2.5.7 参考文献 70

表目次

表 2.5-1 C3G 及び一次性 IC-MPGN の適応症を裏付ける利用可能なデータ 22
表 2.5-2 MMRM でベースラインと比較した無作為化投与期間（Week 26）の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験） 33
表 2.5-3 Week 26 の主な有効性の副次評価項目の結果（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験） 34
表 2.5-4 基礎疾患別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験） 45
表 2.5-5 基礎疾患別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験） 46
表 2.5-6 年齢別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験） 47
表 2.5-7 年齢別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験） 48
表 2.5-8 腎移植歴別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験） 49

表 2.5-9 腎移植歴別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....50
表 2.5-10 ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比（APL2-C3G-310 試験、日本人被験者）.....51
表 2.5-11 主な副次評価項目の結果（APL2-C3G-310 試験、日本人被験者）.....51
表 2.5-12 有害事象の概要（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）.....54

図目次

図 2.5-1 MPGN のサブタイプ及び歴史的な分類と現在の分類の関係.....10
図 2.5-2 KDIGO ガイドラインにおける MPGN パターンと相談者が考える対象疾患.....13
図 2.5-3 C3G 及び一次性 IC-MPGN におけるペグセタコプランの作用機序.....20
図 2.5-4 APL2-C3G-310 試験のデザイン.....30
図 2.5-5 MMRM でベースラインと比較した 26 週間の無作為化投与期間の uPCR の対数変換比の幾何平均値（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....33
図 2.5-6 MMRM でベースラインと比較した全試験期間の早朝第一尿の uPCR の対数変換比の幾何平均値（95%信頼区間）（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）....37
図 2.5-7 MMRM でベースラインと比較した全試験期間の eGFR の変化量の LS 平均値（SE）（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....38
図 2.5-8 部分集団別のベースラインから無作為化投与期間（Week 26）の uPCR の変化量の幾何平均値の比のフォレストプロット（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....44

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AH50	alternative complement pathway hemolytic activity	第二経路の補体価
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé	－
AP	alternative pathway	第二経路
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the drug concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度–時間曲線下面積
C3G	C3 glomerulopathy	C3 腎症
C3GN	C3 glomerulonephritis	C3 腎炎
C3NeF	C3 nephritic factor	C3 腎炎因子
$C_{avg,ss}$	steady-state average drug concentration	定常状態での平均血清中濃度
CH50	total hemolytic complement activity assay	古典的溶血性補体経路活性
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CMA	conditional marketing authorization	条件付き販売承認
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DDD	dense deposit disease	デンスデポジット病
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GBM	glomerular basement membrane	糸球体基底膜
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GLOSEN	Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases	スペイン糸球体疾患研究グループ
HALMED	Agency for Medicinal Products and Medical Devices	－
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term	高位語
HR	hazard ratio	ハザード比
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC_{75}	75% maximal inhibitory concentration	75%阻害濃度
ICGN	immune-complex glomerulonephritis	免疫複合体型糸球体腎炎

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ICH	International Council for Harmonisation (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)	医薬品規制調和国際会議
IC-MPGN	immune complex membranoproliferative glomerulonephritis	免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎
IF	immunofluorescence	免疫蛍光
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgAN	IgA nephropathy	IgA 腎症
Ig-MPGN	Immunoglobulin-mediated membranoproliferative glomerulonephritis	免疫グロブリン媒介膜性増殖性糸球体腎炎
ITT	intent-to-treat	－
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	－
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LS	least square	最小二乗
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPGN	membranoproliferative glomerulonephritis	膜性増殖性糸球体腎炎
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
PD	pharmacodynamic	薬力学
PDCO	Paediatric Committee	小児委員会
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PEG40	polyethylene glycol (40 kDa nominal molecular weight)	ポリエチレングリコール（名目上の分子量：40 kDa）
PIP	paediatric investigation plan	小児医薬品開発計画
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PopPK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
RAASi	renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬
RaDaR	National Registry of Rare Kidney Diseases	－
RAS	renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
sC5b-9	soluble C5b9 complex	可溶性 C5b-9
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
uPCR	urine protein-to-creatinine ratio	尿中タンパク／クレアチニン比

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

臨床に関する概括評価では、自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発したC3腎症（C3G）又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎（IC-MPGN）に係る承認事項変更承認申請を目的とする、補体阻害薬であるペグセタコプランの臨床開発について要約する。

Swedish Orphan Biovitrum社（以下、Sobi）とApellis Pharmaceuticals社（以下、Apellis）は、複数の適応症に対する全身投与用ペグセタコプランを共同開発している。Sobiは米国を除く、EU及び他の地域での製造販売を担っており、ペグセタコプランは「3ヵ月以上にわたってC5阻害薬投与による効果が十分に得られない、貧血を有する成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者」の治療薬として、欧州委員会で2021年12月13日にAspaveliの商品名で製造販売承認を取得した。2024年5月には、「溶血性貧血を伴う成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者」の治療薬として適応拡大が承認された。米国ではApellisが製造販売を担っており、成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療薬として、2021年5月14日にEmpaveliの商品名で製造販売承認を取得した。

本邦では、成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療薬として、2023年3月27日にエムパベリ（エムパベリ皮下注1080 mg）の商品名で製造販売承認を取得した。

2026年4月時点で、ペグセタコプランは成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療薬として、米国及び欧州を含む16の国又は地域で承認されている。また、成人及び12歳以上の青年期のC3G又は一次性IC-MPGN患者の治療薬として、米国及び欧州を含む10の国又は地域で承認されている。

2022年11月10日、ペグセタコプランはEUで「C3 glomerulopathy with or without immune complexes, covering both C3G and primary IC-MPGN」の適応症に対してオーファン指定を受けた（EU/3/22/2716）。また、米国食品医薬品局（FDA）から、2018年12月19日に「C3G」に対して（DRU-2018-6334）、2022年6月7日に一次性IC-MPGNに対して（DRU-2020-7996）オーファン指定を受けた。本邦では、2025年5月30日に「C3腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品に指定された（指定番号：（R7薬）第692号）。

2.5.1.1 申請適応症

ペグセタコプランについて、以下の適応拡大を申請する。

・ C3腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎

2.5.1.2 ペグセタコプラン

ペグセタコプランは、40 kDaの直鎖型ポリエチレングリコール（PEG）高分子化合物の各末端に共有結合した2つの同一ペンタデカペプチドから成る対称分子である。本剤のペプチド部分

は補体タンパク質 C3 及び C3b に結合し、C3 転換酵素及び C5 転換酵素を含む補体カスケード全体を広範囲に阻害する。ポリエチレングリコール（名目上の分子量：40 kDa、PEG40）により、溶解性が改善し、体内で滞留時間が延長する。ペグセタコプランは、成人患者には 1080 mg の開始用量で週 2 回皮下投与され、青年期患者には体重に基づき調整した用量で投与される。また、自己投与することが可能である。

2.5.1.3　C3G 及び一次性 IC-MPGN の背景及び根拠

2.5.1.3.1　病態生理学及び臨床症状

膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）は、病理組織所見上、メサンギウム細胞の増殖及び基質の増加、並びに糸球体係蹄壁の肥厚により血管腔の狭小化を呈する慢性糸球体腎炎である。原因不明の一次性 MPGN と、様々な原因により MPGN に類似した組織像を呈する二次性 MPGN がある。病理学的に、メサンギウム細胞のびまん性増殖及び基質の増加、糸球体毛細血管係蹄の二重化、内皮細胞下及びメサンギウム領域への免疫複合体の沈着、内皮下腔へのメサンギウム細胞の間入などの特徴（MPGN パターン）を有する。臨床的に、持続性の低補体血症を認めるが、まれに血清補体値が正常な場合がある（小児慢性特定疾病情報センター 2014）。

歴史的に、MPGN は光学顕微鏡及び糸球体の超微細構造に基づいて、タイプ I、II、III に分類されてきた（図 2.5-1）（Noris 2023、KDIGO 2021）。

- タイプ I MPGN：メサンギウム及び内皮下空間に離散的な免疫沈着物が特徴
- タイプ II MPGN：糸球体、尿細管、ボウマン嚢の基底膜に沿った連続的で密なリボン状の沈着物が特徴
- タイプ III MPGN：タイプ I MPGN と同様であるが、内皮下だけでなく上皮下にも沈着物が見られる点が異なる

この歴史的な分類の限界は、時間とともに明らかになってきた。特に、この分類は疾患の病因に基づいていないため、異なる病因プロセスが MPGN という総称の下に含まれている（KDIGO 2021）。現在、タイプ I MPGN には、免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎（IC-MPGN）と呼ばれる疾患が含まれているが、C3 腎炎（C3GN）の一部も含まれている。しかし、ここで述べるすべての MPGN が MPGN パターンの損傷を示すわけではないため、この分類は誤解を招くことがある［現在 C3G として知られているものの約 50%のみが MPGN パターンの損傷を示すが、歴史的な分類では、C3G はタイプ I 又は III（C3GN）、又はタイプ II（デンスデポジット病、DDD）と分類されてきた可能性がある（Fakhouri 2020）］。それにもかかわらず、IC-MPGN の有病率に関するデータの多くは、引き続き歴史的な分類を使用して報告されている。申請者は、後述する現在の分類によって定義された患者集団を対象に、ペグセタコプランを開発している（Fakhouri 2010、Sethi 2011、Sethi 2012a、Sethi 2012b）。

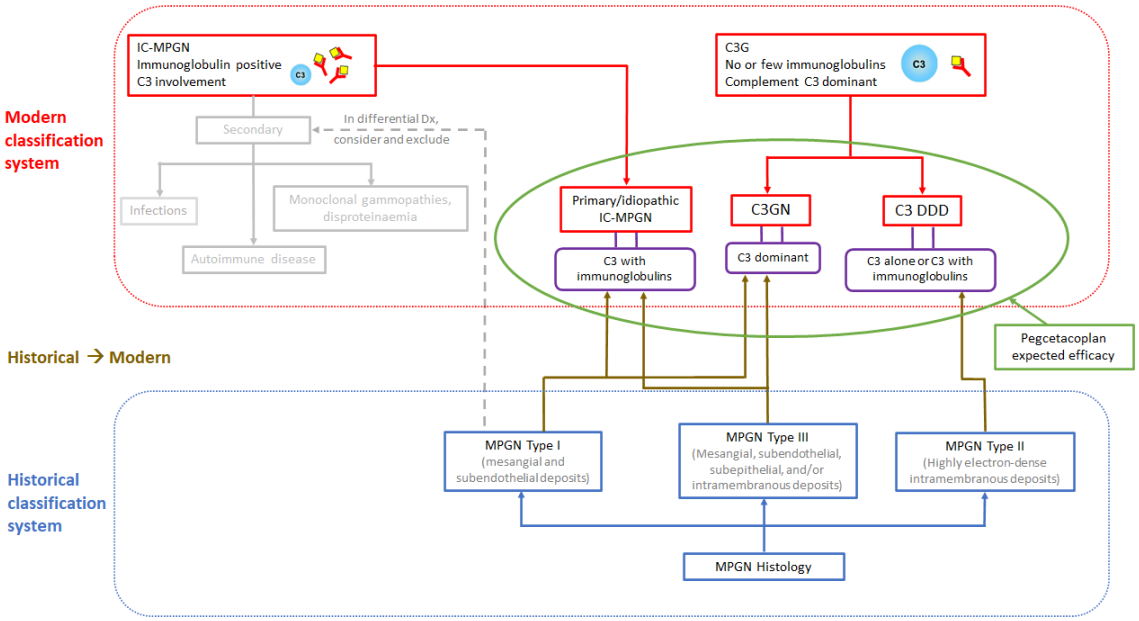
2012 年に、腎病理学、腎臓学、補体生物学、及び補体治療の専門家からなるコンセンサスグループが会合し、補体調節の基礎的な異常による糸球体疾患の新しい診断用語として C3G を提

案した。このコンセンサスグループは、C3G の 2 つのサブタイプ（DDD 及び C3GN）を定義した（Pickering 2013）。コンセンサスグループは、C3G の診断は「C3 優位染色」（C3c 染色の免疫蛍光（IF）強度が他の免疫反応物質より 2 段階以上大きい）によって定義されるべきであると推奨した。しかし、コンセンサス論文は、この C3c 染色基準が疾患の主な原因として補体調節の異常を持つ患者と持たない患者を区別するためには不完全であることも認めている。C3 染色が他の免疫反応物質［免疫グロブリン（Ig）を含む］より 2 段階以上大きくない場合でも、補体調節の異常が病気の原因である可能性がある。コンセンサス論文は、そのような患者を C3G と見なすことができると提案したが、後の論文では、これらの患者集団に特定の独自の特徴があるため、これらの患者に対しては別の用語を使用することが推奨されている。この別の患者集団とその「姉妹」疾患である C3G を区別する独自の特徴には、Ig 沈着度が高いこと（C3 染色の度合いとともに診断的に両疾患を区別する）、及び初期診断時に主に除外すべき二次性の要因として、この別の患者集団では全身性自己免疫疾患、進行中の感染症（C 型肝炎ウイルス、HIV、心内膜炎、慢性膿瘍）、肝硬変、及び鎌状赤血球性貧血が挙げられるのに対し、C3G では感染に伴う要因及び 50 歳以上の患者では単クローン性ガンマグロブリン血症が挙げられる点である（Fakhouri 2020）。この別の患者集団に使用される具体的な用語は文献によって異なり、一次性 IC-MPGN、一次性 Ig-MPGN、及び特発性 IC-MPGN などがある。

Apellis 及び Sobi は、この IF による「C3 優位染色」を持たないが、補体調節の異常が疾患の原因である患者集団を「一次性 IC-MPGN」として臨床開発を実施した。

歴史的及び現在の分類の関係を図 2.5-1 に示す。

図 2.5-1　MPGN のサブタイプ及び歴史的な分類と現在の分類の関係



C3G = C3 glomerulopathy; C3GN = C3 glomerulonephritis; Dx = diagnosis; GBM = glomerular basement membrane; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; DDD = dense deposit disease (C3 dominant); MPGN = membranoproliferative glomerulonephritis.
The purple boxed area in the centre of the figure represents the extent of the proposed orphan condition of this application.
Electron microscopy (EM) allows C3G to be further sub-classified into dense deposit disease (DDD, Type II MPGN in the previous classification), with highly electron-dense deposits in the GBM, and C3 glomerulonephritis (C3GN), with mesangial, subendothelial, subepithelial and intramembranous deposits, but without the typical electron-dense deposits of DDD.
Source: Adapted from Fakhouri 2020; Noris 2019; Cook 2015

特に、近年報告されたカナダ、米国及びオーストラリアの大規模なシリーズ報告では、2 名の病理医が Pickering コンセンサス基準に従って以前の診断をレビューした結果、歴史的な分類での MPGN の約 37%が C3G に再分類された（Kirpalani 2020）。

C3G と一次性 IC-MPGN は異なるが相互に関連する疾患であり、補体系、特に第二経路（AP）が無差別に過剰に活性化され、腎臓の糸球体に C3 分解産物が過剰に沈着し、腎実質が障害される。基礎にある AP の過活動は、補体成分の遺伝子変異や AP での C3 転換酵素を安定化させる後天的な自己抗体である C3 腎炎因子（C3NeF）など、様々な要因によって引き起こされる（Bomback 2018、Cook 2018）。この AP の過活動は C3 の活性化を引き起こし、C3 分解産物の過剰生成につながる。これらの C3 分解産物は糸球体基底膜（GBM）に沈着し、関連する炎症反応と共に、正常な糸球体の構造と濾過バリアを破壊する。ほとんどの糸球体疾患と同様に、C3G 及び一次性 IC-MPGN の主な臨床症状の 1 つはタンパク尿である。他の臨床症状には、様々な程度の血尿、高血圧及び糸球体濾過率の低下が含まれる。C3G には、DDD と C3GN の 2 つのサブタイプがあり、これらは腎生検によってのみ区別される。臨床症状、特徴及び疾患の経過は、両サブタイプ間でほぼ同様である。2 つのサブタイプの主な違いは、DDD が C3GN よりも早期に発症する傾向があること（DDD と C3GN の診断の年齢の中央値はそれぞれ 12 歳と 26 歳）及び DDD が部分的脂肪萎縮、眼底ドルーゼン（加齢黄斑変性に類似）、1 型糖尿病などの腎外症状と関連していることである（Barbour 2013a、Ito 2017）。C3GN の発生率は DDD の約 3 倍と考えられている（Medjeral-Thomas 2014、Servais 2012、Lu 2012）。

C3G 及び一次性 IC-MPGN の臨床症状は、腎機能が保持された無症候性の血尿及びタンパク尿から、完全なネフローゼ症候群又は急速進行性糸球体腎炎まで様々である（Bomback 2018）。これらの疾患の臨床症状は、通常、最初は下肢の浮腫として発現することが多いが、高血圧、尿量の減少、意識の低下、血尿、タンパク尿、急性腎炎症候群、ネフローゼ症候群及び補体成分 C3 の低値など、体のどの部分も影響を受ける可能性がある（Martín 2018）。

DDD は通常、小児に診断されるが、成人例もある（Barbour 2013b）。C3G 及び DDD の予後は悪く、診断から 10 年以内に 30%～50%の患者が末期腎疾患に進行する。これらの患者にとって腎移植は選択肢となるが、疾患再発率が高く、最大 50%の患者が腎移植片を消失する（Lu 2012、Barbour 2013a、Medjeral-Thomas 2014、Zhang 2014、Bomback 2018）。

IC-MPGN に関する文献は、二次性を除外することの重要性を強調しており、MPGN が二次性であると特定されない場合は、補体調節の異常の証拠を評価することが推奨されている。C3 及

び Ig 共優位染色を伴う MPGN の主な基礎病因として補体調節の異常が特定された場合、患者は一次性 IC-MPGN と見なされる（Fakhouri 2020）。

C3G と一次性 IC-MPGN は、疾患の発現、予後及び治療アプローチの点で、非常に類似しており、いくつかの違いがあるものの、これらは「姉妹」疾患（Kelleher 2020）又は同じ疾患スペクトラムの一部として特徴的な糸球体腎障害パターンを持つものと見なされることがある（Noris 2023、KDIGO 2021、Iatropoulos 2018）。両疾患は、血清 C3 低値の頻度（AP の活性化を示す）、並びに C3NeF 及び AP 経路タンパクをコードする遺伝子の変異の頻度の点で類似している。しかし、Ig 沈着の程度（C3 染色の程度と共に診断時において両疾患を区別する）、ネフローゼ症候群の頻度等の違いも存在する。ネフローゼ症候群は、C3G 患者（26%～52%）と比較して、一次性 IC-MPGN 患者（43%～70%）でより頻繁に認められる（Fakhouri 2020）。患者が 1 回の腎生検から次の腎生検にかけて両診断の間を移行することは珍しくなく（あるシリーズ報告では約 16%）、これは単一の診断を確立することの難しさ、及び Ig 沈着の状況で補体欠損が存在する可能性を反映している。例えば、C3G 又は一次性 IC-MPGN のいずれかが感染の状況で初めて発現し、その後感染が治癒した後も疾患が持続し、基礎的な補体欠損が明らかになることもある。

C3G 及び一次性 IC-MPGN は予後不良であり、患者の約 30%～50%が診断から 5～10 年以内に末期腎疾患に進行する（Caravaca-Fontán 2025、Masoud 2024、Smith 2019、Regunathan-Shenk 2019、Medjeral-Thomas 2014、Zhang 2014、Okpechi 2014、Pickering 2013、Lu 2012）。

日本での疾患の定義

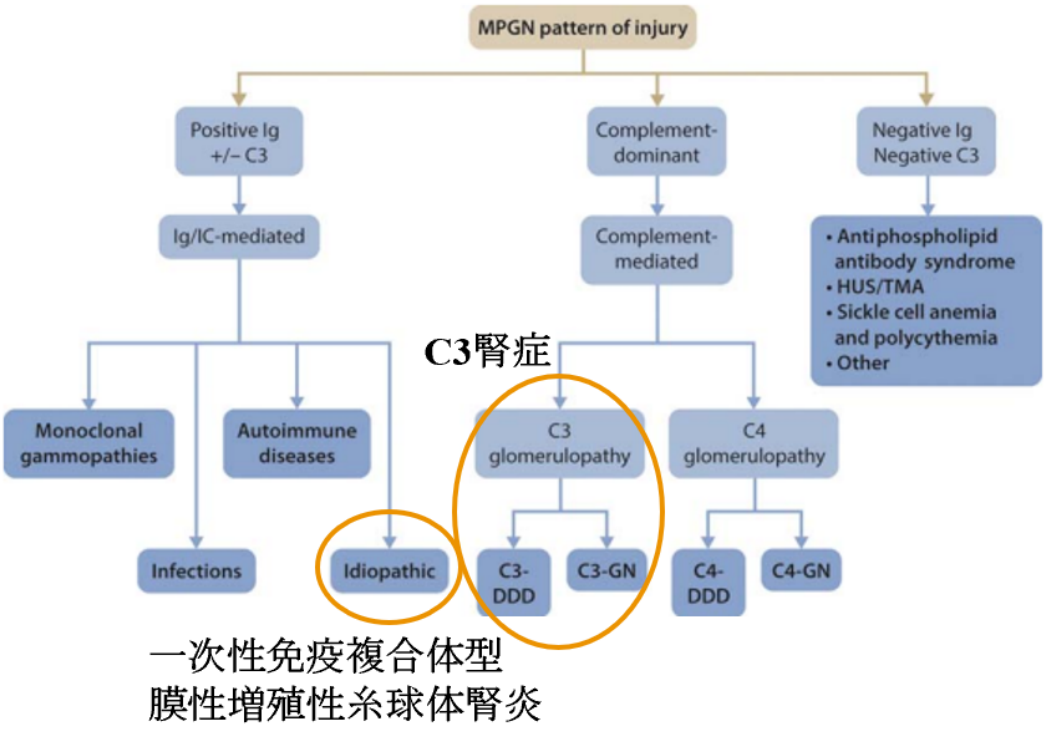
日本でも、MPGN は病理組織学的変化を規準とする診断名、すなわち MPGN パターンを示すことを意味する診断名であるのに対し、病態を考慮した分類として、主に補体経路（特に AP）が関与するものと、主に Ig が関与するものに分類することが試みられている。MPGN パターンを取るかどうかにかかわらず、免疫染色にて糸球体に C3 の沈着が優位に観察され、かつ Ig 沈着は陰性、又は C3 沈着が有意に大量に沈着していて（蛍光免疫染色で C3 が 2 段階以上強く発色）、かつ他に原因となる疾患のない症例を C3G と診断するようになった［日本のネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 及び総説（水野正司 2024、益澤 2024）］。一方、Ig が関与するものについては、日本の腎臓病理専門医及び腎臓専門医の間でも Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）ガイドライン（KDIGO 2021）が参照されており、MPGN パターンを示すもののうち Ig 沈着があるものを免疫複合体関連型（immune-complex mediated）又は Ig 関連型（immunoglobulin-mediated）とし、そのうち感染症や自己免疫疾患などによる二次性を除外したものを特発性（idiopathic）とする疾患定義が知られている（図 2.5-2）。これは、申請者が実施した APL2-C3G-310 試験で一次性 IC-MPGN として対象とした疾患に該当する。

本邦では一次性 MPGN が難病に指定されている（指定難病 223）。疾患の原因として「I 型及び III 型では、免疫グロブリン沈着に加えて補体活性化を示す C3 の沈着が見られ免疫複合体が主要因である。」こと及び「I 型・III 型の中で C3 沈着が優位で免疫グロブリンの沈着を伴わないものを C3 腎炎（C3 glomerulonephritis）と呼称し、従来の II 型（デンスデポジット病：DDD）と

C3 腎炎を合わせ C3 腎症と総称され、一次性に含有される。」ことが示されており、本邦で一次性 MPGN として取り扱われている患者集団には、C3G と一次性 IC-MPGN が含まれている。

これらのことから、予定する効能・効果を「C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」とした。

図 2.5-2　KDIGO ガイドラインにおける MPGN パターンと相談者が考える対象疾患



DDD = dense deposit disease; GN = glomerulonephritis; HUS = hemolytic uremic syndrome; IC = immune complex; Ig = immunoglobulin; KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes; MPGN = membranoproliferative glomerulonephritis; TMA = thrombotic microangiopathy

2.5.1.3.2　疫学

C3G 及び一次性 IC-MPGN は、OrphaNet に希少疾患として挙げられている（C3G ORPHA：329918 及び IC-MPGN ORPHA：329903）。C3G の有病率は比較的広範囲で報告されており、英国やフランスを含む EU 諸国では 10000 人あたり 0.14～1.4 例（Smith 2019）、米国では 10000 人あたり 0.05 例と低い値が報告されている（Bomback 2018）。2024 年の OrphaNet の報告では、希少疾患である一次性 MPGN（C3G 又は IC-MPGN）の有病率は、EU で 10000 人あたり 1.6 例と報告されている。

申請者が実施した最新の文献（2022 年以降）の包括的なレビューでは、5 つの研究結果から C3G 又は IC-MPGN の発症率に関する国別（スペイン、ベルギー、フィンランド、英国、ルーマ

ニア）の新しい独立したデータが得られ、これらのデータから有病率を算出することが可能であった（Laurens 2022、Caravaca-Fontán 2023、Kovala 2024、O'Keeffe 2024、Pană 2024）。これらのデータに基づき、上述の国々での C3G の国別有病率は 10000 人あたり 0.1～0.3 例、IC-MPGN の国別有病率は 10000 人あたり 0.2～0.5 例と推定され、C3G 及び IC-MPGN 全体の合計有病率は 10000 人あたり 0.3～0.8 例と算出された。C3G は主に 40 歳未満の患者に認められ、患者の 30%～40%は 18 歳未満で診断される（Servais 2012、Medjeral-Thomas 2014、Bomback 2018、Chauvet 2022、Lomax-Browne 2022）。

本邦で、一次性 MPGN は指定難病 223 に分類されている。2023 年には、本疾患の医療受給者証を持つ患者数は 398 人であった。年間発症率は 350～450 人、患者総数は約 1000 人と推定されている（難病情報センター2023 年）。

したがって、MPGN の主要なサブタイプ（C3G 又は一次性 IC-MPGN）に分類される患者数は、本邦ではいずれも 1000 人未満と推定される。C3G 患者の中には MPGN パターンが認められない患者もいる。仮にそのような患者を含めても、C3G 患者数は 1000 人未満と推定される。

2.5.1.3.3　臨床転帰

C3G 及び一次性 IC-MPGN はいずれも慢性かつ進行性の疾患であり、腎不全を引き起こす可能性がある。C3G 患者の最大 63%及び一次性 IC-MPGN 患者の最大 70%の患者が、9.7 年（観察期間の中央値）後に腎不全に至ると推定されている（Masoud 2024）。C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断された小児患者の転帰は成人患者と比べて良好であり、おそらく合併症が少ないためと考えられる（Kirpalani 2020）。

腎不全に進行する患者のほとんどは長期の透析が必要になり、透析開始直後は、特に生活の質が損なわれ、高い死亡リスクを伴う（Himmelfarb 2020）。いずれの疾患でも腎不全の治療には腎移植が行われ、疾患の再発リスクが高い。腎移植後 37 ヵ月（観察期間の中央値）で、最大 89%の患者に再発が認められている（Tarragón 2024）。腎移植後に C3G 又は一次性 IC-MPGN が再発した患者で、1.5～10 年以内の移植片喪失率は 23%～80%であった（Pippias 2016、Pruthi 2016、Mirioglu 2017、de Paula 2023）。C3G 患者では、特に 2.2～5.6 年以内（Norville 2023、Masoud 2024）の移植片喪失率は 50%～62%（Caliskan 2023、Norville 2023）であった。

腎不全に進行する前でも、慢性腎疾患の患者の死亡率は上昇する。21 のコホートの 100000 例を超える被験者データを含む統合メタアナリシスでは、推算糸球体濾過量（eGFR）が 75～105 mL/min/1.73 m²の患者と比較して、eGFR が低値（60 mL/min/1.73 m²～）の患者で、あらゆる原因による死亡リスクが高く［ハザード比（HR）：1.18、95%信頼区間：1.05～1.32］、eGFR が低いほどリスクが上昇した（Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium 2010）。死亡リスクの上昇は、主に心血管系疾患に起因する（Webster 2017）。

2.5.1.3.4 疾患進行のリスク因子

腎不全への進行に関連すると報告されたリスク因子は、C3G と一次性 IC-MPGN で多少異なる。C3G の疾患進行のリスク因子には、DDD の電子顕微鏡所見、高齢、診断時の腎機能障害の程度、発症時のネフローゼ域のタンパク尿、糸球体硬化又は糸球体半月体形成、間質線維化又は尿細管萎縮、及びモノクローナル免疫グロブリン血症が含まれる（Nasr 2009、Servais 2012、Medjeral-Thomas 2014、Iatropoulos 2016、Lloyd 2016、Marinozzi 2017、Bomback 2018、Nakagawa 2018、Ravindran 2018b、Caravaca-Fontán 2021a、Caravaca-Fontán 2021b）。一次性 IC-MPGN では、eGFR 低値、初期のタンパク尿高値、血漿中アルブミン濃度低値、溶血性補体低値、及び肉眼的血尿が、いずれも今後腎不全に進行する可能性が高いことと関連していると報告されている（García-de la Puente 2008、Bernardes and Mastroianni-Kirsztajn 2023）。その他の重要な疾患進行のリスク因子として、腎機能の低下、明らかなネフローゼ症候群、及び重度の糸球体性血尿（高倍率視野に赤血球数が 50 超）が報告されている（Mastrangelo 2020）。

2.5.1.3.5 タンパク尿及び疾患進行

C3G 及び一次性 IC-MPGN で腎不全に進行するリスク因子のうち、タンパク尿は主要な役割を果たす。タンパク尿の重症度は腎障害の指標で、多くの糸球体疾患で腎不全に進行するリスク因子であり、特に IgA 腎症（IgAN）で顕著である（Thompson 2019、Levey 2022）。また、慢性タンパク尿性腎疾患では、タンパク尿は腎機能の喪失の主要な原因であることが確認されている。過剰なタンパク質の曝露は、他の腎毒性成分と共に、ポドサイトに直接的な毒性をもたらし、炎症及び細胞毒性反応を介して糸球体細胞の基礎的な進行性損傷に寄与し、線維化を引き起こす修復プロセスを誘発する（Huang 2008、Cravedi and Remuzzi 2013、Shabaka 2021）。さらに、タンパク尿の減少は、糖尿病性腎症、IgAN、巣状分節性糸球体硬化症などの他の慢性腎疾患での長期的な予後に対する治療効果の信頼できる予測因子と考えられる（Cravedi and Remuzzi 2013、Thompson 2019）。

C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした大規模コホートでの複数のレトロスペクティブな観察研究から、ベースラインでのタンパク尿高値及びその増加は、腎機能の長期的な悪化と関連し、より悪い腎予後をもたらすことが示された（Caliskan 2017、Ravindran 2018a、Caravaca-Fontán 2022a、Lomax-Browne 2022、Bernardes and Mastroianni-Kirsztajn 2023、Caravaca-Fontán 2023、Nester 2024）。Mayo Clinic による C3G 患者 114 例を対象としたコホート研究では、単変量解析により、診断時のベースラインのタンパク尿が 24 時間あたり 3 g を超えると、診断時の血清クレアチニンや全糸球体硬化症などの他の要因と共に、腎予後が悪化するリスクが上昇することが示された［HR：3.07（95%信頼区間：1.13～9.68）］（Ravindran 2018a）。さらに、スペイン糸球体疾患研究グループ（GLOSEN）による C3G 患者 115 例のコホートを対象とした近年の多施設共同、地域縦断的レトロスペクティブ解析では、診断時のタンパク尿が 1 日あたり 3.5 g 未満の患者は、ベースラインの eGFR にかかわらず、腎生存率が顕著に高いことが示された（Caravaca-Fontán 2023）。同研究グループは、ベースラインの C3G 患者の特徴を使用して、1

年、2 年、5 年、及び 10 年後の腎不全リスクを予測するノモグラムを作成した（Caravaca-Fontán 2022b）。この解析では、eGFR、ベースラインのタンパク尿、及び腎生検における特定の組織学的特徴（すなわち、総慢性度スコア）が腎生存の最適な客観的予測因子であることが確認された。これらの結果を総合すると、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者では、ベースラインのタンパク尿は腎不全への進行の主要な予測因子として更に強く裏付けられる。

C3G 患者（Caravaca-Fontán 2022a）並びに C3G 又は IC-MPGN 患者（Masoud 2024、Caravaca-Fontán 2025）では、診断後の時間経過に伴う尿中タンパク／クレアチニン比（uPCR）の減少は腎不全への進行遅延の予測因子であることが示されており、ペグセタコプランの有効性を評価する指標として、また疾患の経過に対する治療効果の予測因子として、タンパク尿を用いることは適切であると考えられた。これらの研究については以下で詳述する。

GLOSEN のコホートを用いて、タンパク尿の変化が腎不全への進行リスクに与える影響について複数の評価が行われた。これらの評価は一貫して、タンパク尿の減少が腎不全への進行リスクを低減することを示している。GLOSEN コホートの初期の解析には、腎生検で確認された C3G 患者 85 例が含まれた（Caravaca-Fontán 2022a）。この解析では、ベースラインから 6 ヵ月及び 12 ヵ月でタンパク尿が 50%以上減少した患者は、疾患進行リスクが有意に低いことが示された［6 ヵ月時の HR：0.96（95%信頼区間：0.94～0.98、P=0.02）、12 ヵ月時の HR：0.83（95%信頼区間：0.69～0.95、P<0.001）］。一方、タンパク尿の増加は腎不全リスクの増加と強く関連していた。具体的には、タンパク尿が 2 倍になると、ベースラインの eGFR に関係なく、腎不全リスクが 2.5 倍に増加した。さらに、C3G 患者 115 例を含む拡大コホートの解析でも、タンパク尿が進行的に増加した患者は、eGFR の低下速度が速く（5 mL/min/1.73 m²/年以上）、腎不全の確率が高く（P<0.001）、腎生存率が顕著に低いことが示された（Caravaca-Fontán 2023）。

GLOSEN コホートの最新の再解析には、一次性 IC-MPGN 患者も含まれており、タンパク尿の減少が腎機能の低下を遅らせる予測因子であることがさらに裏付けられている（Caravaca-Fontán 2025）。本解析には、149 例（そのうち 11 例は 12～17 歳の青年期患者）が含まれており、C3G 患者 98 例（66%）及び IC-MPGN 患者 51 例（34%）を対象に、65 ヵ月間（中央値、四分位範囲 32～114 ヵ月間）追跡調査された。このうち 44 例（30%）が腎不全に進行した。追跡調査期間中にタンパク尿が 50%以上減少した場合、腎不全のリスクが有意に低いことが示された［HR：0.61（95%信頼区間：0.46～0.75、P<0.001）］。解析結果は C3G 及び一次性 IC-MPGN 共に一貫しており、ベースラインの eGFR が 30 ml/min/1.73 m²以上でタンパク尿が 1 g/日以上の患者でも同様であった。診断時のタンパク尿に対して、6 ヵ月後に 30%以上、12 ヵ月後に 50%以上減少した場合、eGFR の低下が遅くなることと関連して、腎不全リスクは 6 ヵ月時の HR が 0.91（95%信頼区間：0.85～0.98、P＜0.001）、12 ヵ月時の HR が 0.67（95%信頼区間：0.61～0.78、P＜0.001）であった。さらに、時間平均タンパク尿が経時的に 1 日あたり 1 g を超えると、明らかに腎生存率が低下することから、タンパク尿の減少がこれらの疾患管理における主要な治療目標であることが示されている。

同様に、アイオワ大学（米国）の C3G レジストリにおける患者の分析では、1 年間で uPCR が 30%及び 50%減少すると、eGFR がそれぞれ 4.6%及び 9%相対的に改善することが示された（Nester 2024）。これらの結果から、タンパク尿の減少が自然腎で罹患した C3G 患者での eGFR の安定化又は改善に関連しているとの仮定が裏付けられる。

腎生検で確認された C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者 287 例を含む、英国の National Registry of Rare Kidney Diseases（RaDaR）の長期データの研究では、診断後 12 ヵ月で uPCR が 50%減少すると、長期的な腎不全リスクが大幅に低下することが示された［調整 HR：0.33（95%信頼区間：0.17～0.63、P＜0.001）］（Masoud 2024）。対照的に、12 ヵ月で uPCR が 20%～50%増加し、2 年で eGFR が 15%～20%減少すると、最終的に腎不全に至るリスクと強く関連していた。12 ヵ月でのタンパク尿の減少目標に関して、uPCR の閾値である 1 g/g 未満にタンパク尿が減少した場合に、最も顕著なリスク低減が認められた。特に、12 ヵ月で uPCR が 0.88 g/g（100 mg/mmol）未満にタンパク尿が減少した患者は、腎不全への進行率が大幅に低いことが示された［HR：0.13（95%信頼区間：0.03～0.56、P＝0.007）］。

最終的に、3 つの国際医療機関で治療を受ける C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する 225 例の患者を対象に、疾患進行のリスク因子を詳細に評価した。これらの分析から、タンパク尿の減少が腎臓病の進行リスクの軽減（複合アウトカムである eGFR 又は末期腎不全の 30%減少）に強力に結び付くという確証を得た。

要約すると、複数のレトロスペクティブな観察研究から、診断後にタンパク尿を減少させることが疾患進行リスクの低下及び腎生存率の改善という臨床的に重要なベネフィットと関連していることが、一貫して示されている。これらの知見は、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者に対して、タンパク尿の減少が重要かつ臨床的に意味のある治療目標であることを示している。

2.5.1.3.6　C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する最近の治療

海外での最近の治療

補体 B 因子阻害薬であるイプタコパン塩酸塩水和物（Fabhalta®）は、C3G を有する成人患者のための治療薬として、レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害剤との併用で、RAS 阻害剤に不耐症又は禁忌の患者を対象に、EU で近年承認された（2025 年 3 月 31 日）。また米国では、タンパク尿を減少させる目的で、C3G を有する成人患者の治療薬として承認された（2025 年 3 月 20 日）。しかし、C3G を有する多くの患者及び一次性 IC-MPGN を有する全ての患者に対して、腎機能保護のために糸球体沈着物の蓄積を阻止し、疾患進行を防ぐ可能性のある、効果的な Disease-modifying treatment（疾患修飾療法）に対する高いアンメットメディカルニーズが存在し続ける。そして、これらの患者は疾患進行を阻止することに関係しない現行の標準的な治療に頼らざるを得ない状況である。

現在の治療方針は全般に支持療法であり、他の糸球体疾患と同様、疾患管理には、タンパク尿、高血圧、高脂血症、浮腫、並びに他の糸球体及び慢性腎疾患などの症状を管理するための非

特異的な措置が含まれる（Smith 2019）。現在、疾患進行を阻止又は回復させられる入手可能な治療法はない。

タンパク尿を呈する患者には、しばしばレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬（RAASi）が処方される。これらはタンパク尿を減少させる効果があることが示されており、腎障害に関連する高血圧に有効である（Remuzzi 2005）。ネフローゼ症候群の患者や支持療法にもかかわらず腎機能の悪化が継続している患者には、効果は限られるもののコルチコステロイドやミコフェノール酸モフェチル（MMF）などの非特異的免疫抑制剤が経験的に処方されることが多いが（Noris and Remuzzi 2024）、主な疾患経過に直接的に影響を及ぼすことはない。理論的には、免疫抑制は C3G や一次性 IC-MPGN のような補体介在性炎症性疾患に有益な影響を及ぼすと考えられるが、これらの治療法の有用性を裏付ける一貫した知見はない。さらに、コルチコステロイドの長期使用による広範な有害事象はよく知られており、MMF の有害事象には易感染性の増加や下痢を含む胃腸障害が含まれる。これらの問題や安全性リスクにもかかわらず、立証された代替の治療法がないため、支持療法への反応がないタンパク尿を有する患者にコルチコステロイド及び MMF 治療を検討することが妥当とされている（Vivarelli 2024）。

以上のことから、最新の KDIGO ガイドライン（KDIGO 2021）の第 8 章には、以下の治療法が示されている。

- C3G 患者には、通常の支持療法が推奨される（例：食事及び生活管理、最大耐用量又は承認用量の RAASi 投与）。
- C3G 患者で、タンパク尿が 1 g/日超かつ血尿を有する場合、又は 6 ヵ月以上腎機能の悪化が認められる場合は、免疫抑制剤（コルチコステロイド及び MMF）療法を検討すべきである。免疫抑制療法が奏効しない場合、ガイドラインでは終末補体経路阻害薬であるエクリズマブの適応外使用が提案されるが、この治療法のベネフィットは未だ確立されていない。
- 特発性の免疫複合体型糸球体腎炎（ICGN）（KDIGO ガイドラインで IC-MPGN に使用された用語）の患者で、タンパク尿が 3.5 g/日未満、ネフローゼ症候群なし、及び eGFR が正常値の場合は、支持療法単独が提案される。
- 特発性 ICGN 患者で、ネフローゼ症候群があり、血清クレアチニンが正常値又は正常値に近い値の場合は、コルチコステロイドの限定的な使用が推奨される。
- 特発性 ICGN 患者で、腎機能異常（ただし、半月体の関与なし）及び活動性尿沈渣があり、ネフローゼ域のタンパク尿の有無は問わない場合、支持療法にコルチコステロイド及び免疫抑制療法の追加が推奨される。
- C3G 又は特発性 IC-MPGN 患者で、上記に示した治療法に反応がない場合は、参加可能な臨床試験への参加を検討すべきである。

これらの様々な治療にもかかわらず、患者は着実に腎不全に進行していくため、C3G 及び一次性 IC-MPGN の予後は不良のままである（Lu 2012、Pickering 2013、Medjeral-Thomas 2014、Okpechi 2014、Zhang 2014、Regunathan-Shenk 2019、Smith 2019、Chauvet 2022）。

腎不全に進行する患者のほとんどは長期の透析が必要になる。透析は、特にその開始直後に、生活の質に対して明らかに悪影響を及ぼし、高い死亡リスクを伴う（Himmelfarb 2020）。その他のリスクには、入院、働けないこと、及び独立した生活ができないことなどが含まれる。

腎移植は、腎不全に至るほとんどの患者にとって選択肢の 1 つであるが、C3G 及び一次性 IC-MPGN の疾患再発率及びその後の移植片喪失率は高い（2.5.1.3.3 項）。さらに、腎移植自体が、腎動脈及び静脈血栓症、拒絶反応、免疫抑制剤による毒性、リンパ増殖性疾患、並びに悪性腫瘍のリスク増加を含む多くの合併症を伴う（Kim 2023）。

腎移植後の疾患再発率及びその後の移植片喪失率が高いため、腎不全患者は有効な治療法が利用可能になるまで透析を続けることを選択し、腎移植候補リストに登録することを避ける場合がある。欧州小児腎臓専門医の近年の調査によると、再発性疾患に関連する移植片喪失率が高いため、C3G 及び IC-MPGN 患者を移植候補リストに登録することに対してかなりの抵抗があることが判明した（Patry 2025）。

したがって、イプタコパンは承認されたが、C3G を有する多くの患者及び一次性 IC-MPGN を有する全ての患者では、現在の治療選択肢は支持療法及び経験的治療法に限られており、C3 の調節異常による進行中の損傷から自然腎又は移植腎を保護することのできる実証された疾患修飾療法に対する高いアンメットメディカルニーズがある。理想的には、多くの C3G 患者及び IC-MPGN 患者の全てで継続する過剰な C3 分解及びそれに伴う腎沈着に関連する腎障害を防ぐ治療法が、C3G 及び一次性 IC-MPGN の治療では重要な進歩となると考える。

日本での最近の治療

本邦でも、KDIGO ガイドライン（KDIGO 2021）を参照し、すべての患者において適切な血圧管理のためにアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用すること、中等症にはプレドニゾロンや MMF を使用することを推奨している。重症に対しては、ステロイドパルスと免疫抑制薬などの多剤併用療法を推奨している（椙本 2023）。また、2025 年 5 月に、イプタコパンは C3 腎症に対する適応を取得した。

しかし、上述したとおり、海外と同様にこれらの様々な治療にもかかわらず、C3G 及び一次性 IC-MPGN は予後不良である。したがって、補体の過剰な活性化による持続的な損傷から、自然腎であれ、移植腎であれ、腎を保護することができる治療法は日本においてもアンメットメディカルニーズを満たすと考えられる。

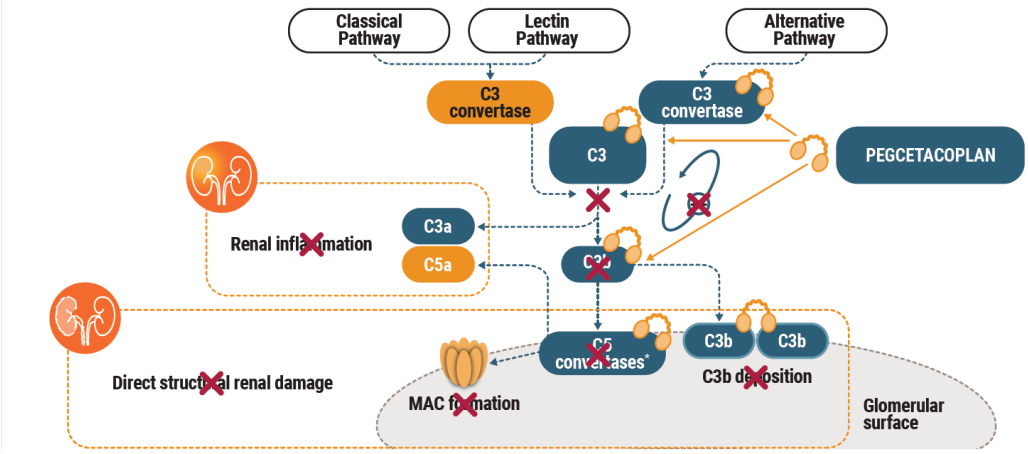
2.5.1.3.7 科学的根拠及び作用機序

ペグセタコプランは、解剖治療化学分類コード L04AJ03［抗悪性腫瘍薬及び免疫調節薬（L）／免疫抑制薬（04）／免疫抑制薬（コルチコステロイドを除く）（A）／補体阻害薬（J）／ペグセタコプラン（03）］の選択的免疫抑制剤及び補体阻害剤である。

C3G の病因は、補体 AP の不適切な活性化によるものであり、これは Ig 及び C1q（古典経路活性化のマーカー）よりも C3 分解産物の優勢な沈着による。IC-MPGN では、C3 分解産物に加

えて顕著な Ig 沈着がみられる（Hou 2014、Hou 2022）。C3 及びその活性化断片 C3b の阻害剤として、ペグセタコプランは C3G 及び一次性 IC-MPGN に見られる補体過活動の基礎病態生理に対応する（図 2.5-3）。ペグセタコプランは補体タンパク質 C3 及びその活性化断片 C3b に結合し、C3 の切断及び補体活性化の下流エフェクターの生成を阻害する。C3 及び C3b の両方を標的とすることで、ペグセタコプランは全ての補体活性化経路（古典経路、レクチン経路及び AP）及び下流エフェクターの生成を阻害する。さらに、代替 C3 転換酵素及び C5 転換酵素の成分である C3b を阻害することにより、ペグセタコプランは C3 増幅ループもブロックし、終末補体である C5b 及び C5a の形成を阻害する。これらの 2 つの補完的な作用機序により、糸球体への C3 分解産物のさらなる沈着、並びに C5b 及び C5a の沈着を防ぎ、炎症を解消し既存の沈着物を減少させることで腎回復の機会を提供する（Fakhouri 2025）。炎症が減少し、可逆的な構造的損傷が修復されると、腎機能の回復が続くことが予想される。このような腎回復は、APL2-C3G-310 試験で示されたように、タンパク尿及び eGFR の両方の改善をもたらし、腎生存率の大幅な改善をもたらすことが期待される。

図 2.5-3　C3G 及び一次性 IC-MPGN におけるペグセタコプランの作用機序



C3G = C3 glomerulopathy; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; MAC = membrane attack complex.

2.5.1.4　臨床開発計画

C3G 及び一次性 IC-MPGN の治療薬としてのペグセタコプランの臨床開発は、C3G 又は一次性 IC-MPGN の患者を対象とした 4 つの臨床試験により裏付けられ、2 試験が完了し、長期継続試験の 2 試験が継続中である（表 2.5-1）。ペグセタコプランの臨床開発プログラムの目的は、C3G 又は一次性 IC-MPGN の患者に対する安全性、並びにタンパク尿の減少、eGFR により評価した腎機能の維持、及び腎臓に沈着した C3G の減少に対する有効性を示すことであった。

完了した第 3 相試験（APL2-C3G-310 試験）の無作為化プラセボ対照期間は、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者を対象にこれまでに実施した最大の試験であり、試験は完了し、本適応拡大申請を裏付ける主な有効性及び安全性データが得られている。本試験の非盲検投与期間及び 2 つの長期試験（APL2-C3G-314 試験、APL2-C3G-204 試験）は継続中であり、ペグセタコプランの臨床的有効性の持続を裏付けるデータが得られている。

APL2-C3G-204 試験では、腎移植後の C3G 又は一次性 IC-MPGN の再発に対するペグセタコプランの安全性及び有効性に関する補助的データも得られている。

いずれもアンメットメディカルニーズが高い疾患である、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者の治療薬としてペグセタコプランの有効性及び安全性を検証するために実施した臨床開発プログラムでは、タンパク尿の減少、腎機能の改善又は安定化、及び腎生検での C3G 染色の改善に対するペグセタコプランの治療効果が示された。第 3 相試験（APL2-C3G-310 試験）の結果、これらの疾患を有する患者に対するペグセタコプランの臨床的に意味のある治療ベネフィットが示された。その効果は、タンパク尿の減少が腎機能低下を遅らせることを示しており、C3G 及び一次性 IC-MPGN の自然経過を示したこれまでに得られた情報により更に裏付けられている。

APL2-C3G-310 試験には日本も参加した。本邦においても本試験開始時に C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する疾患概念が専門医の間で認知されていたことに加え、ペグセタコプランの初回承認申請時に提出した発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験の結果で、日本人と外国人患者の間で薬物動態（PK）パラメータに意味のある差は認められず、内因性要因に違いはなかったこと、日本人と外国人の間で C3G 又は一次性 IC-MPGN の疾患特性に違いがなく、これらの疾患に対する現在の治療法が本邦と他国で類似しており、外因性要因に違いはないことから、日本人も参加することは妥当であると総合的に判断したためである。また、C3G 及び一次性 IC-MPGN は小児にも発現する予後不良の疾患であり、既承認薬がなかったことからも、ペグセタコプランを海外に遅れることなく日本でも使用できるようにするためには、国際共同試験に参加することが最善と判断した。

2.5.1.5 試験実施状況

本申請資料に示した臨床データの原資料として用いた臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）E6「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」ガイドラインに準拠して実施された。また、これらの試験はヘルシンキ宣言、臨床試験及び治験依頼者の文書化に関する標準業務手順書、適用される国内法及び規制、並びに臨床被験指令 2001/20/EC の倫理原則の要件を満たしている。

表 2.5-1 C3G 及び一次性 IC-MPGN の適応症を裏付ける利用可能なデータ

試験対象集団	投与期間	進捗状況	適応拡大申請のためのデータ
APL2-C3G-310 試験（評価資料） C3G 又は一次性 IC-MPGN（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）を有する患者（18 歳以上の成人及び 12 歳以上 18 歳未満の青年期患者） （日本人患者 3 例を含む）	無作為化投与期間：ペグセタコプラン又はプラセボを 26 週間投与	完了	・ 自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した成人又は青年期患者の有効性データ ・ 安全性データ
	非盲検投与期間：ペグセタコプランを 26 週間投与	完了	・ 補足的有効性データ ・ 安全性データ
APL2-C3G-204 試験（評価資料） 腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人患者（18 歳以上）	Part A（比較期）：ペグセタコプランを 12 週間投与又はペグセタコプランの投与なし	完了	・ 腎移植後に疾患再発した患者の補足的有効性データ ・ 長期安全性データ
	Part A（非比較期）：ペグセタコプランを 40 週間投与	完了	
	Part B（長期継続期）：ペグセタコプランを継続投与	継続中	
APL2-C3G-314 試験（参考資料） C3G 又は一次性 IC-MPGN（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）を有する患者（APL2-C3G-310 試験を完了した、18 歳以上の成人及び 12 歳以上 18 歳未満の青年期患者）	非盲検投与期間：ペグセタコプランを 120 週間以上継続投与	継続中	・ データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の補足的有効性データ ・ データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の長期安全性データ
APL2-201 試験（参考資料） C3G（自然腎で罹患）を有する 16 歳以上の患者	Part A：ペグセタコプランを 48 週間投与	完了	・ 長期データを含む補足的有効性データ（約 4 年） ・ 長期データを含む安全性データ（約 4 年）
	Part B：ペグセタコプランを継続投与	完了	

C3G＝C3 腎症、IC-MPGN＝ 免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎

2.5.1.6　規制当局との相談の経緯

2.5.1.6.1　外国での規制当局との相談の経緯

[redacted] 20[redacted] 年に、欧州医薬品庁（EMA）との[redacted]及び FDA との[redacted]を実施し、[redacted]について合意された。[redacted]の助言に基づいて、[redacted]た。

20[redacted] 年及び 20[redacted] 年に、[redacted]た。[redacted]た。

2 歳から 18 歳未満の小児集団の糸球体腎炎及びネフローゼ症候群の治療に関するペグセタコプランの小児医薬品開発計画（PIP）についての肯定的意見（EMEA-002600-PIP03-21）が、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に EMA の小児委員会（PDCO）によって採択された。最新の変更は 2024 年 9 月 24 日に採択された。[redacted]が、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日[redacted]た。

20[redacted] 年に、[redacted]助言を受け、[redacted]が[redacted]た。[redacted]と助言した。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、[redacted]た。20[redacted] 年[redacted]月の[redacted]

[redacted]た。

2.5.1.6.2　日本での規制当局との相談の経緯

[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]相談[redacted]（#[redacted]）を実施し、[redacted]、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から以下の助言を得た。

機構による助言の要約

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

市販製剤であるペグセタコプラン 10 mM 酢酸緩衝液製剤［pH 5.0、4.1%質量／容量（w/v）ソルビトール含有］の発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症とする承認を裏付けた、ペグセタコプラン製剤の生物薬剤学的特性については初回承認申請資料 M2.7.1 に示した。

C3G 又は一次性 IC-MPGN の臨床開発プログラムの PL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験では、承認された市販製剤を使用した。異なる補体介在性腎症を有する患者を対象にペグセタコプランの有効性及び安全性を確立することを目的とした APL2-201 試験

（最初の第 2 相試験）では、Part A の初期の 360 mg 1 日 1 回投与に 9 mL マンニトール含有 10 mM 酢酸緩衝液製剤を使用し、それ以外のパートでは 1080 mg の週 2 回投与に市販製剤（20 mL ソルビトール含有 10 mM 酢酸緩衝液製剤）を使用した。

市販製剤投与後のペグセタコプランの PK 特性は、健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者を対象とした過去の臨床試験で十分に特徴づけられている（初回承認申請資料 M2.7.1）。「C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」を適応症とする本申請では、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者を対象とした APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験で PK 解析を行った。

血清中ペグセタコプラン濃度、免疫原性及び薬力学（PD）パラメータを測定するための分析法は、適切な規制要件及びガイドラインに従って開発・バリデートされた。C3G 又は一次性 IC-MPGN の臨床開発プログラムでは、PK 解析に 2 つの分析法を用いた。この 2 つの分析法はクロスバリデートされ、様々な試験から入手した多くの検体を同時に分析する必要があったため、複数の研究機関でこれらの分析法を用いた（M2.7.1.1.2.1）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症の臨床開発プログラムで開発された特異的な抗薬物抗体（ADA）アッセイ［抗ペグセタコプランペプチド抗体アッセイ、抗 PEG 抗体アッセイ及び競合的リガンド結合中和抗体（NAb）アッセイを含む］が、C3G 又は一次性 IC-MPGN の臨床開発プログラムで用いられた。血清中ペグセタコプランによる干渉のため、薬剤耐性を向上させる目的で抗ペグセタコプランペプチド抗体アッセイ及び競合的リガンド結合 NAb アッセイが再開発され、APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験で用いられた（M2.7.1.1.2.2）。

C3G 又は一次性 IC-MPGN の臨床開発プログラムでは複数の PD パラメータが検討された。PD パラメータには第二経路の補体価（AH50）、古典的溶血性補体経路活性（CH50）、C3、C3a、C3NeF、C3b/iC3b、C4、C5a、C1q、二本鎖 DNA、ホスフォリパーゼ A2 レセプター及び可溶性 C5b-9（sC5b-9）が含まれた（M2.7.1.1.2.3）。

C3c 組織染色のためパラフィン IF 法が開発・バリデートされた。C3c 組織染色は APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験で行った（M2.7.1.1.2.4）。

ペグセタコプラン皮下投与のバイオアベイラビリティは約 87%である。この結果は、健康被験者を対象に実施した皮下投与試験（APL2-CP0713-1 試験）及び静脈内投与試験（APL2-CP-HV-401）から得られた用量補正した時間 0 から無限時間までの濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）の比較により特定された。第 3 相試験で使用した製剤は市販製剤であったため、原薬の生物学的同等性試験及び in vitro での溶出試験は実施していない。以上のことから、M5 での生物薬剤学試験報告書の提示はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症とするペグセタコプランの臨床薬理は、健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する患者を対象とした既提出の臨床試験により特徴づけられた。

2.5.3.1　薬物動態

ペグセタコプランの PK プロファイルは、健康被験者、腎機能障害を有する被験者、及び発作性夜間ヘモグロビン尿症、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者への皮下投与の結果から明らかになった。In vitro での試験結果から、ペグセタコプランが臨床投与で薬物相互作用を生じる可能性は低いことが示されている。このため、薬物相互作用試験は実施しなかった。

C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者を対象にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与したとき、血清中ペグセタコプラン濃度は投与開始から 4～8 週後に定常状態に達した。第 3 相試験である APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間では、Week 4～26 のペグセタコプランのトラフ濃度の平均値［標準偏差（SD）］の範囲は 715.8（223.59）～765.7（177.54）µg/mL であった。ペグセタコプラン群の日本人被験者 1 例の血清中ペグセタコプラン濃度は、本被験者が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Week 5）に有害事象（筋肉痛）のためペグセタコプランの投与を中断し、投与が 1 回未実施となったにも関わらず、Week 12 まで上昇した。本被験者の血清中ペグセタコプラン濃度は Week 12 で最も高く、635 µg/mL であった。しかし、Week 16 では 438 µg/mL、Week 20 では 351 µg/mL に低下し、その後 Week 52 まで定量下限未満～160 µg/mL の範囲の低濃度で推移した（M2.7.2 表 2.7.2-8）。プラセボ群（Week 26 にペグセタコプランに投与切替え）の日本人被験者 2 例のうち、1 例の血清中ペグセタコプラン濃度は Week 32（ペグセタコプラン投与開始 6 週後）～Week 52 にかけて変動し、血清中濃度の範囲は 290～444 µg/mL であった。もう 1 例の血清中ペグセタコプラン濃度は Week 32～52 にかけておおむね定常状態に達し、血清中濃度の範囲は 477～508 µg/mL であった（M2.7.2 表 2.7.2-8）。

第 2 相臨床試験から入手した補体介在性腎症を有する患者のデータを含む更新した母集団薬物動態（PopPK）モデルの結果から、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者のペグセタコプランのクリアランス（CL）は、概して発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者よりも健康被験者の CL に類似していることが示された。

APL2-CP-PV-205 試験では、高度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニン CL が 30 mL/min 未満と定義）8 例を対象に、腎機能がペグセタコプランの PK に及ぼす影響を評価した。その結果、腎機能障害はペグセタコプランの PK に影響を及ぼさないことが示された。また、PopPK 解析の結果から、eGFR レベルがペグセタコプランの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。そのため、軽度、中等度、及び高度の腎機能障害を有する被験者に対するペグセタコプランの用量調整は不要であると考えられた。

2.5.3.2 薬力学

ペグセタコプランは、C3G 及び一次性 IC-MPGN 疾患の病態生理学の中心的な要素（C3 及び C3b）を標的としている。これらの患者を対象に評価した主要な補体バイオマーカーは、血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度であった。この患者集団を対象とした試験全体で、ペグセタコプランの投与により、一貫した持続的な血清中 C3 濃度の上昇及び血漿中 sC5b-9 濃度の低下が認められた。これらのデータから、標的との持続的な結合及び補体経路カスケードの全身的な抑制のエビデンスが示された。ペグセタコプランを投与された被験者に腎生検で C3c 染色の強度の顕著な減少が認められたように、ペグセタコプラン投与により補体経路が阻害されることで、糸球体への C3 分解産物のさらなる沈着を防ぐ。APL2-C3G-310 試験では、Week 26 の腎生検で C3c 染色の強度がベースラインから 2 段階以上減少した被験者の割合は、プラセボ群（11.8%）と比較してペグセタコプラン群（74.3%）で高かった。また、染色スコアが 0 に達した被験者の割合も、プラセボ群（8.8%）と比較してペグセタコプラン群（71.4%）で高かった。日本人被験者では、ペグセタコプラン群の 1 例の血清中 C3 濃度は、ベースライン（10 mg/dL）から Week 4（310 mg/dL）まで上昇し、Week 4～12 にかけて 270～310 mg/dL の範囲で概ね安定した。Week 12 以降は血清中ペグセタコプラン濃度と同様に低下し、Week 24～52 の血清中 C3 濃度の範囲は 10～60 mg/dL であった。血漿中 sC5b-9 濃度は、ベースライン（2044 ng/mL）から Week 8（319 ng/mL）にかけて明らかに低下し、Week 16（259 ng/mL）までおおむね安定した。その後、Week 24～52 まで、324～1587 ng/mL の範囲で変動した。プラセボ群（Week 26 にペグセタコプランに投与切替え）の 2 例は、ペグセタコプランの投与開始後、血清中 C3 濃度の上昇及び血漿中 sC5b-9 濃度の低下が認められた。日本人被験者 3 例はいずれも青年期被験者であり、Week 26 に腎生検を実施しなかったため、C3c 染色の結果は得られなかった。

曝露-反応解析により、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期被験者にペグセタコプランを投与したときの uPCR 反応は、生物相分布を伴う inhibitory maximal effect model を用いて説明された。ペグセタコプランの定常状態での平均血清中濃度（$C_{avg,ss}$）の中央値（812.8 µg/mL）は、uPCR 反応に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）の 7.48 倍であり、最大達成可能反応（uPCR のベースラインからの変化率が−67.9%）の 80%～90%（uPCR のベースラインからの変化率が−54.3%～−61.1%）の反応を達成すると予測された。モデルから、C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者の 95%で、血清中ペグセタコプラン濃度が uPCR の曝露-反応関係のプラトー付近で $C_{avg,ss}$ に到達し、uPCR 反応が 75%阻害濃度（IC_{75}）を超えると予測された（M2.7.2.3.3）。特定の関心のある共変量層（診断：C3G 又は一次性 IC-MPGN、年齢カテゴリー：青年期又は成人、腎移植歴：腎移植腎あり又はなし）全体で、Week 26 の uPCR 及びベースラインからの uPCR の変化率の個々の被験者の経験的ベイズ推定値は一貫していた。

本申請で新たに実施した PopPK 解析に日本人部分集団解析は含まれていない。しかし、発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症とした初回承認申請時に提出した PopPK 解析の結果、民族の違いはペグセタコプランの PK に意味のある影響を及ぼさないことが示されている。

2.5.3.3 免疫原性

C3G 又は一次性 IC-MPGN の臨床開発プログラムの個々の試験の免疫原性の結果は M2.7.2.4.1 に示した。C3G 又は一次 IC-MPGN を対象とした免疫原性がペグセタコプランの PK 及び PD に及ぼす影響に関しての詳細は M2.7.2.4.2 に示した。

試験レベル又は個々の被験者レベルの探索的データ解析から、抗ペグセタコプランペプチド又は抗 PEG 免疫原性（NAb を含む）と血清中ペグセタコプラン濃度若しくは CL、血清中 C3 濃度又は uPCR 反応との間に、時間的関連性を示す一貫したエビデンスは認められなかった。

モデルに基づくカテゴリカル解析の結果、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者で抗ペプチド抗体陽性である場合、抗ペプチド抗体陰性の被験者と比較して CL が 1.12 倍（95%信頼区間：1.03～1.21）増加することが予測された。また、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者で抗 PEG 抗体陽性である場合、抗 PEG 抗体陰性の被験者と比較して CL が 0.937 倍（95%信頼区間：0.864～1.00）減少することが予測された。この共変量効果は、95%信頼区間が生物学的同等性を示す 0.8～1.25 の範囲内であったことから、臨床的に意味があるものではないと判断された。

ペグセタコプラン投与時の uPCR 反応（すなわち、uPCR の最大の減少の 50%を達成するためのペグセタコプランの IC_{50}）に免疫原性が及ぼす影響をモデルに基づき評価した結果、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者の IC_{50} は、抗ペプチド抗体陽性被験者で 53.9 μg/mL（95%信頼区間：9.82～118 μg/mL）、抗ペプチド抗体陰性被験者で 113 μg/mL（95%信頼区間：58.0～171 μg/mL）になると予測された。同様に、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者の IC_{50} は、抗 PEG 抗体陽性被験者で 103 μg/mL（95%信頼区間：47.7～165 μg/mL）、抗 PEG 抗体陰性被験者で 121 μg/mL（95%信頼区間：55.5～189 μg/mL）になると予測された。これらの共変量効果は、95%信頼区間が重なるため、臨床的に意味があるものではないと判断された。

日本人被験者では、ペグセタコプラン群の 1 例に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性反応が認められた。本被験者に抗ペグセタコプラン NAb は認められなかった。抗 PEG 抗体陽性反応が、ペグセタコプラン群の 1 例及びプラセボ群の 1 例に認められた。このうちペグセタコプラン群の 1 例では治験薬投与前にも陽性反応が認められ、プラセボ群の 1 例では治験薬投与下のみで陽性反応が認められた。本申請で新たに実施した PopPK/PD 解析に日本人部分集団解析は含まれていない。しかし、発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症とした初回承認申請時に提出した試験結果から、日本人集団での免疫原性に関連した追加リスクは認められなかったことが示されている。また、APL2-C3G-310 試験の日本人被験者で認められた免疫原性に注目すべき傾向は認められず、免疫原性はペグセタコプランの PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

以上のことから、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者で、ペグセタコプランの PK 及び PD への臨床的に意味のある ADA の影響は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び 12～17 歳の青年期被験者を対象としたペグセタコプランの有効性は、自然腎で罹患した患者又は腎移植後に疾患再発した患者を含む 4 つの臨床試験により裏付けられた。第 3 相試験である APL2-C3G-310 試験（評価資料）は完了しており、この 26 週間の無作為化投与期間の結果が有効性の主な根拠となっている。これを補助するデータとして、APL2-C3G-310 試験の 26 週間の非盲検投与期間の最終データ、APL2-C3G-204 試験（評価資料）の 12 週間の比較期及び 40 週間の非比較期の最終データ（長期継続期が継続中）、完了した APL2-201 試験（参考資料）の最終データ、及び APL2-C3G-314 試験（参考資料）の中間データを示した。

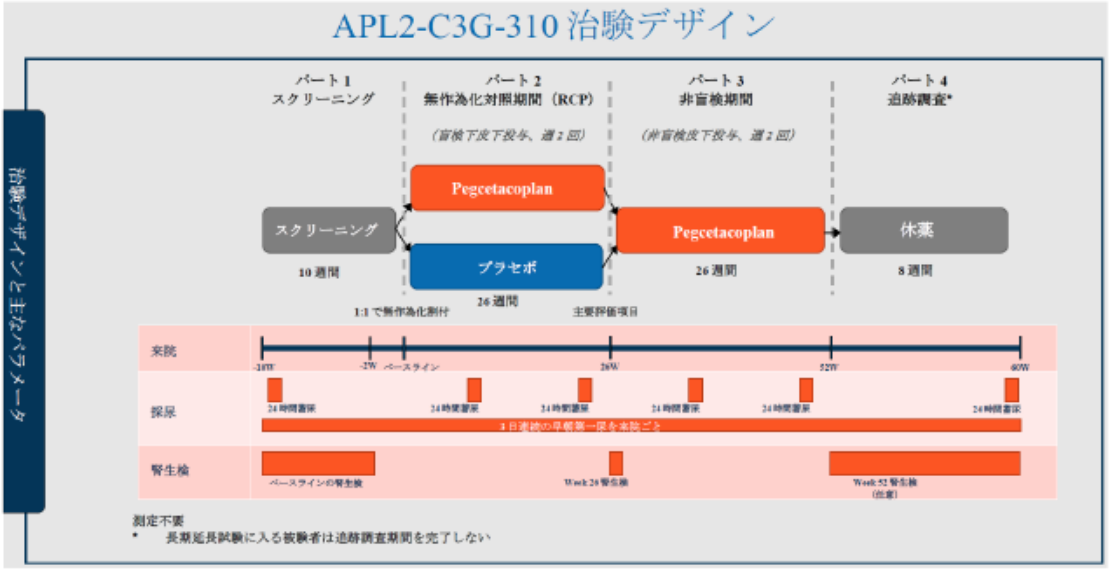
2.5.4.1 試験デザイン及び試験方法

2.5.4.1.1 APL2-C3G-310 試験

APL2-C3G-310 試験は、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを週 2 回皮下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、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 3 相試験であった（図 2.5-4）。本試験には、青年期（12 歳以上）及び成人被験者、かつ自然腎で罹患及び腎移植後に疾患再発した被験者が組み入れられた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 9）。本試験には日本人被験者 3 例（ペグセタコプラン群 1 例及びプラセボ群 2 例）が組み入れられた。日本人被験者の結果については 2.5.4.5 項に示す。

26 週間の無作為化投与期間は、被験者をペグセタコプラン群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付け、既存の標準治療に加え、ペグセタコプラン（成人被験者及び体重 50 kg 以上の青年期被験者は 1080 mg、体重 50 kg 未満の青年期被験者は体重に応じた用量）又はプラセボを週 2 回皮下投与した。後続の 26 週間の非盲検投与期間には、全ての被験者に既存の標準治療に加え、ペグセタコプランを投与した。各来院時に 3 日連続の早朝第一尿の検体を採取し、Week 25 には追加の 3 日連続の早朝第一尿を採取した。無作為化投与期間終了時には、成人被験者のみ腎生検を実施した。

図 2.5-4 APL2-C3G-310 試験のデザイン



W = week.
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 1.

C3G 及び一次性 IC-MPGN の希少性のため、[redacted]。2.5.1.3.1 項に示したとおり両疾患の病態生理にかなりの重複が見られることから、この試験デザインは適切であると考えられた。また、自然腎で罹患した患者及び腎移植後に疾患再発した患者のいずれも、補体調節異常という基礎にある病態生理は同じであることから、腎移植後に C3G 又は一次性 IC-MPGN が再発した被験者を含めることは妥当であると考えられた（Gonzalez Suarez 2020）。

本試験の有効性主要評価項目は、ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比であり、ペグセタコプランがタンパク尿（uPCR）の減少に及ぼす効果をプラセボと比較することを目的とした。

Week 26 に評価した主な有効性副次評価項目は以下のとおりであった。

- 以下の腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合
  - ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善（ベースラインからの低下が 15%以内）
  - ベースラインと比較して uPCR が 50%以上減少
- uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合
- 腎生検が評価可能な被験者について、C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインからの変化量
- 腎生検が評価可能な被験者について、腎生検でベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合
- eGFR のベースラインからの変化量

これらの主な副次評価項目は、ペグセタコプランが以下に及ぼす効果を裏付けるエビデンスとして示した。

- 臨床的に意義のあるタンパク尿の減少（uPCR が 50%以上減少）の達成
- 腎生検に基づく活動性スコア及び C3 染色に関する病理学的所見（ペグセタコプランが補体過活動を直接標的とし、糸球体への C3 分解産物のさらなる沈着を防ぐことを示す）
- 腎機能の安定化

また、Week 26 で評価した主要評価項目及び副次評価項目は、探索的評価項目として Week 52 でも評価した。

主要評価項目及び主な副次評価項目の間で全体的な第 1 種の過誤を抑制するため、副次評価項目の解析には固定順序法を用いた。したがって、最初の副次評価項目の統計学的有意性は、主要評価項目の主要解析で統計学的有意性が認められた場合のみ評価した。残りの副次評価項目にも同じ検定を用いた。副次評価項目の統計解析の詳細は Study APL2 C3G-310 Statistical Analysis Plan に示した。

2.5.4.1.2 APL2-C3G-314 試験

APL2-C3G-314 試験は、APL2-C3G-310 試験を完了した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの長期の安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、単群試験であった（Study APL2-C3G-314 Interim CSR Section 9）。被験者は最短 120 週間（約 2.5 年）試験に参加し、安全性と有効性を 12 週間隔で評価した。本試験の中間データは、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者のタンパク尿及び腎機能に対するペグセタコプランの長期治療効果を裏付ける追加のエビデンスとして示した。

2.5.4.1.3 APL2-C3G-204 試験

APL2-C3G-204 試験は、腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人患者を対象にペグセタコプランの安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、無作為化、比較対照、第 2 相試験であった（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Section 9）。ペグセタコプランの用法・用量は 1080 mg の週 2 回皮下投与であった。本試験の有効性主要評価項目は、ペグセタコプランを 12 週間投与した後に腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合であった。その他の有効性評価項目は、eGFR が安定又は改善した被験者の割合、血清中クレアチニン濃度が安定又は改善した被験者の割合、タンパク尿（uPCR）の経時的変化、C3G histologic index スコアに基づく活動性スコアの変化、並びに血清中 C3 濃度及び sC5b-9 濃度の変化であった。被験者は Part B（本試験の長期継続期）に移行して、本試験の対象疾患の治療薬としてペグセタコプランが市販されて自国で入手可能になるまで投与を継続することが可能であった。

2.5.4.1.4 APL2-201 試験

APL2-201 試験は、4 つの異なる糸球体疾患（C3G、IgAN、ループス腎炎、及び一次性膜性糸球体腎炎）を有する患者を対象にペグセタコプランの安全性及び有効性を評価する第 2 相試験で

あった（Study APL2-201 Final CSR Section 9）。臨床概要（M2.7.2、M2.7.3、M2.7.4）には C3G コホートの結果のみを含めた。Part A（非盲検、48 週間）では、投与開始から Week 24 まではペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回皮下投与し、Week 24 以降はペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与に変更可能とした。本試験の有効性主要評価項目は、24 時間蓄尿での uPCR に基づくベースラインから Week 48 までのタンパク尿の変化量であった。Part A を完了した被験者は、Part B（本試験の長期継続期）に移行して、ペグセタコプランの投与を継続することが可能であった。

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 APL2-C3G-310 試験

本試験には成人及び青年期被験者が合計 124 例組み入れられ、63 例がペグセタコプラン群、61 例がプラセボ群に無作為化された。全体的に、本試験の被験者集団は一般的な実臨床での C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者集団の特性を反映していた。ベースラインの被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間で概ね同様で均衡がとれていた。スクリーニング時の年齢の平均値（SD）は、ペグセタコプラン群で 28.2（17.08）歳、プラセボ群で 23.6（14.26）歳であった。成人被験者［全体で 69 例（55.6%）］と青年期被験者［全体で 55 例（44.4%）］の分布は投与群間で同程度であった。スクリーニング時の生検に基づく基礎疾患は、全体で C3G が 96 例（77.4%）、一次性 IC-MPGN が 28 例（22.6%）であった。全体で 9 例（ペグセタコプラン群 5 例、プラセボ群 4 例）が腎移植後の疾患再発であった。既存の標準治療に関しては、無作為化投与期間中に RAS 阻害剤（91.1%）及び免疫抑制剤（71.8%）を使用していた被験者が多く、全身性コルチコステロイドを使用していた被験者の割合は 40.3%であった（M2.7.3 表 2.7.3-2、表 2.7.3-3、M2.7.4 表 2.7.4-5）。

2.5.4.2.1.1 主要評価項目（ベースラインと比較した Week 26 の尿中タンパク／クレアチニン比の対数変換比）

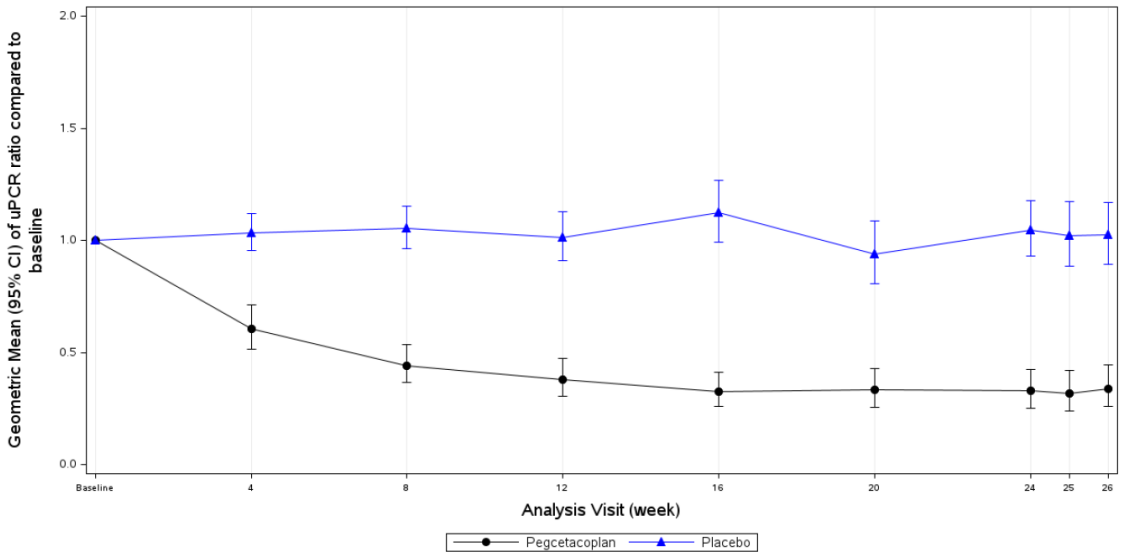
Week 26 にプラセボ群と比較してペグセタコプラン群で 3 日連続の早朝第一尿の uPCR に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少が認められ、主要評価項目を達成した。Week 26 のプラセボ群と比較したペグセタコプラン群の相対減少率は 68.1%（95%信頼区間：57.3%～76.2%、P<0.0001）であった（表 2.5-2）。ペグセタコプランの投与により、uPCR の幾何平均値は速やかに減少した（図 2.5-5）。この uPCR の減少は、ペグセタコプラン群で最初の評価時点である Week 4 までに明確に認められ、Week 26 まで減少は持続した。一方、プラセボ群では Week 26 まで uPCR の幾何平均値にほとんど変化は認められなかった。感度解析及び補足的解析の結果も、主要解析の結果と一致した。

表 2.5-2　MMRM でベースラインと比較した無作為化投与期間（Week 26）の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N = 63)	プラセボ群 (N = 61)
Week 24-25-26[a]			
推定／比較[b]			
LS 平均値(SE)		−1.114 (0.1357)	0.029 (0.0605)
LS 平均値の 95% CI		(−1.380–−0.848)	(−0.090–0.148)
LS 平均値の差 (95% CI)		−1.143 (−1.436–−0.850)	
P 値		<0.0001	
幾何平均値 (95% CI)[c]		0.328 (0.252–0.428)	1.029 (0.914–1.159)
幾何平均値の比 (95% CI)[c]		0.319 (0.238–0.427)	

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.
主要評価項目を Week 24、25、26 の均等加重平均の複合比較を用いて推定した。
a) Week 24、25、26 の均等加重平均の複合比較を用いて Week 24、25、26 の LS 平均値を推定した。
b) 投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止は治療方針ストラテジーを用いた。
c) 幾何平均値及び幾何平均値の比（ペグセタコプラン対プラセボ）は指数化した LS 平均値及び LS 平均値の差で推定した。
注：uPCR の単位は mg/g とした。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.14.1.3.

図 2.5-5　MMRM でベースラインと比較した 26 週間の無作為化投与期間の uPCR の対数変換比の幾何平均値（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）



CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.
注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数

変換比を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止には治療方針ストラテジーを用いた。幾何平均値は指数化した LS 平均値で推定した。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 14.2.1.2.

補足的解析の結果、Week 26 にプラセボ群と比較してペグセタコプラン群で uPCR に統計学的に有意な減少が認められ、全ての部分集団で同様の結果であった（図 2.5-8）。具体的には、有効性の主要評価項目の解析結果は、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、年齢（成人又は青年期）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）、ベースラインの免疫抑制剤の使用の有無、ベースラインの uPCR、ベースラインの eGFR 及びベースラインの血清中 C3 濃度に基づく全ての部分集団で一貫していた。これらの結果は、主要評価項目の結果の頑健性をさらに裏付けた。

2.5.4.2.1.2 主な副次評価項目

Week 26 の主な有効性の副次評価項目の結果を表 2.5-3 に示す。

表 2.5-3 Week 26 の主な有効性の副次評価項目の結果（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

評価項目	ペグセタコプラン群	プラセボ群	投与群間の比較
腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者, 例数 (%)[a]	N = 63 31 (49.21)	N = 61 2 (3.28)	オッズ比[b] (95% CI) 27.516 (6.105–124.026) P<0.0001
uPCRがベースラインから50%以上減少した被験者, 例数 (%)	N = 63 38 (60.32)	N = 61 3 (4.92)	オッズ比[b] (95% CI) 30.932 (8.401–113.897) P<0.0001
ベースラインと比較したC3G histologic indexスコアの活動性スコアの変化量, LS平均値 (95% CI)[c]	N = 35 −3.482 (−4.721–−2.244)	N = 34 −2.480 (−3.775–−1.186)	LS平均値の差 (95% CI) −1.002 (−2.803–0.798) P=0.2753
腎生検でベースラインからC3c染色が減少した被験者, 例数 (%)[c]	N = 35 26 (74.29)	N = 34 4 (11.76)	オッズ比[b] (95% CI) 27.392 (6.477–115.852) 名目上のP<0.0001
ベースラインと比較したeGFRの変化量, LS平均値 (95% CI)	N = 63 −1.497 (−5.892–2.899)	N = 61 −7.808 (−11.570–−4.047)	LS平均値の差 (95% CI) 6.312 (0.501–12.122) 名目上のP=0.0333

C3G = C3 glomerulopathy; CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat; LS = least square; uPCR = urine protein-to-creatine ratio.

a) 腎臓複合評価項目の達成基準は、ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善（ベースラインからの低下が15%以内）かつベースラインと比較して uPCR が 50%以上減少と定義した。
b) 投与群を独立変数としてベースライン値、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで解析した。複合ストラテジーが用いられ、ICEs の発生時又は発生後の反応は非レスポンダーとみなした。ICEs 以外の理由で測定値が欠測している被験者は非レスポンダーとみなした。
c) 18 歳未満の被験者はスクリーニング後の腎生検の実施を必須としていないため、腎生検の評価項目は成人の被験者のみで評価した。

注：eGFR の単位は mL/min/1.73 m^2 とした。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.15.1.1, Table 14.1.16.1.1, Table 14.1.17.1.3, Table 14.1.18.1.3, and Table 14.1.19.1.1.

腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合及びタンパク尿が 50%以上減少した被験者の割合

APL2-C3G-310 試験では、腎機能の低下によるものではない uPCR の減少を反映する腎臓複合評価項目を、以下の 2 つの基準の両方を満たすことと定義した。

- ベースラインからの eGFR 低下が 15%以内
- ベースラインと比較して uPCR が 50%以上減少

Week 26 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合は、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で統計学的に有意に高かった（ペグセタコプラン群 49.21%及びプラセボ群 3.28%、P<0.0001）（表 2.5-3）。腎臓複合評価項目の達成基準のうち、タンパク尿（uPCR）の 50%以上の減少が特に顕著であり、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で統計学的に有意に高かった（ペグセタコプラン群 60.32%及びプラセボ群 4.92%、P<0.0001）。

eGFR の変化量

26 週間の無作為化投与期間終了時の eGFR のベースラインからの変化量は、プラセボ群（−7.8 mL/min/1.73 m^2）と比較してペグセタコプラン群（−1.5 mL/min/1.73 m^2）で非常に小さく（投与群間の変化量の差：6.3 mL/min/1.73 m^2）、ペグセタコプランによる eGFR の安定が示された（表 2.5-3）。ペグセタコプランの eGFR に対する治療効果は多くの部分集団間で概ね一致していた。

腎生検での病理組織学的評価項目

APL2-C3G-310 試験では、成人被験者のみでスクリーニング期間（ベースライン）及び Week 26 に腎生検の実施を必須とした。そのため、腎生検の評価項目は成人被験者のみを対象に評価した（ペグセタコプラン群 35 例、プラセボ群 34 例）。

C3G histologic index スコアの活動性スコア

Week 26 の C3G histologic index スコアの活動性スコアはペグセタコプラン群で数値的に減少（改善）が大きかったが、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.5-3）。

C3G histologic index スコアに関しては、治療効果の縦断的な評価に適していない可能性を示唆するデータが新たに報告されている。このスコアは C3G を有する患者の疾患進行の予後予測ツールとして 2018 年に開発され、本来は 2 点の時間の間の変化量を測定することを意図していないが（Bomback 2018）、APL2-C3G-310 試験及び他の臨床試験で C3G に対する潜在的な治療効果を評価するため、よく知られたツールである C3G histologic index スコアを採用した（Lomax-Browne 2022、Bomback 2024a）。しかし、この評価に対する近年の否定的な報告によって、C3G

に対する治療効果の縦断的な評価に対する本スコアの有用性は現在疑問視されている（Bomback 2024a、Kavanagh 2024）。

腎生検で C3c 染色の減少

Week 26 に腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合は、プラセボ群（11.76%）と比較してペグセタコプラン群（74.29%）で非常に高かった（表 2.5-3）。ペグセタコプランの治療効果は全ての部分集団間でおおむね一致していた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 14.2.6）。特に、ペグセタコプランの治療効果は、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく部分集団間で一致していた。

さらに、Week 26 に C3c 染色カテゴリーが 0 に達した被験者の割合は、ペグセタコプラン群では 71.4%、プラセボ群では 8.8%であった。これらの結果は、ペグセタコプランが疾患修飾作用として糸球体への C3 分解産物のさらなる沈着を防ぎ、腎臓が既存の沈着物を減少させることを示している。

2.5.4.2.1.3 その他の副次評価項目

タンパク尿が 1 g/日未満を達成した被験者の割合

Week 24 にタンパク尿が 1 g/日未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で高かった［ペグセタコプラン群 23 例（36.51%）及びプラセボ群 7 例（11.48%）］。プラセボ群に対するペグセタコプラン群の本評価項目を達成した被験者のオッズ比は 5 倍［オッズ比（95%信頼区間）5.753（2.106～15.716）、名目上の P=0.0006］であった（M2.7.3.3.1.4）。

タンパク尿が正常化した被験者の割合

Week 26 にタンパク尿が正常化（uPCR が 0.2 g/g 未満）した被験者の割合は、プラセボ群（0%）と比較してペグセタコプラン群（17.5%）で高かった（名目上の P=0.0006）。

血清中アルブミン濃度が正常化した被験者の割合

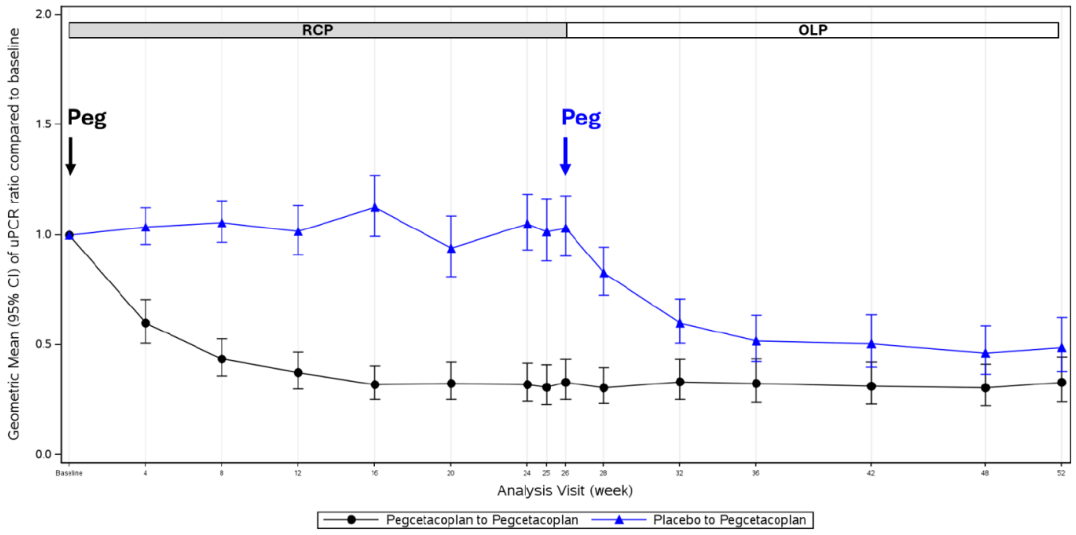
ベースラインの血清中アルブミン濃度が基準値下限（LLN）未満であった被験者のうち、Week 26 に血清中アルブミン濃度が正常範囲内となった被験者の割合は、プラセボ群［23 例中 1 例（4.35%）］と比較してペグセタコプラン群［27 例中 21 例（77.78%）］で高かった。プラセボ群に対するペグセタコプラン群の本評価項目を達成した被験者のオッズ比は 88 倍であった［オッズ比（95%信頼区間）88.341（8.863～880.544）、名目上の P=0.0001］（M2.7.3.3.1.4）。

2.5.4.2.1.4 Week 52 の探索的評価項目

無作為化投与期間及び非盲検投与期間にペグセタコプランを投与した被験者（以下、継続群）61 例では、無作為化投与期間に認められた uPCR の減少が非盲検投与期間の Week 52 まで維持された（図 2.5-6）。無作為化投与期間にプラセボを投与し、非盲検投与期間の Week 26 にペグ

セタコプラン投与に切り替えた被験者（以下、切替群）57 例では、ペグセタコプラン投与開始 2 週間後の Week 28 から uPCR の減少が認められ、Week 52 まで維持された。Week 52 までの uPCR の減少は両投与群で同程度であり、ベースラインと比較した Week 52 の早朝第一尿の uPCR（mg/g）の対数変換比の幾何平均値（95%信頼区間）は、継続群で−67.2%（−75.8%～−55.4%）、切替群で−51.3%（−62.1%～−37.5%）であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 10）。

図 2.5-6　MMRM でベースラインと比較した全試験期間の早朝第一尿の uPCR の対数変換比の幾何平均値（95%信頼区間）（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）



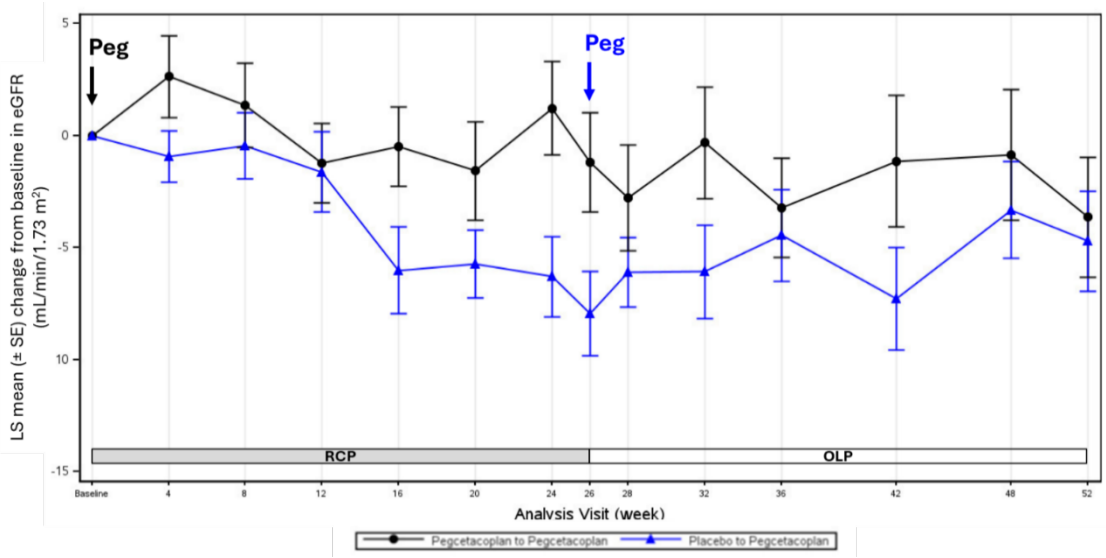
CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; OLP = open-label period; Peg = pegcetacoplan; RCP = randomized controlled period; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.
注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した uPCR の対数変換比を解析した。無作為に発生する欠測を前提に仮想ストラテジーとして MMRM を用いることでデータの欠測値を補完した。幾何平均値は指数化した LS 平均値で推定した。
注：各投与群のペグセタコプラン投与開始時点を、それぞれに対応する色の矢印で示す。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 14.2.1.2a.

探索的評価項目（Week 52 の腎臓複合評価項目、uPCR がベースラインから 50%以上減少、血清中アルブミン濃度がベースラインの LLN 未満から正常化、及び血清中 C3 濃度がベースラインの LLN 未満から正常化又は上昇、並びに Week 48 にタンパク尿が 1 g/日未満）を達成した被験者の割合は、Week 26 では投与群間の差が認められたが、Week 52 では投与群間で同程度であった（Study APL2 C3G-310 Week 52 CSR Section 11.1.1, Table 14.1.15.1.1a, Table 14.1.20.1.2a, Table 14.1.21.1.2a, Table 14.1.22.1.2a）。

腎機能に関して、両投与群でベースラインと比較して Week 52 の eGFR の平均値が安定した（図 2.5-7）。ベースラインからの eGFR の変化量の平均値は、継続群では投与開始から Week 52 まで安定し、治療効果の持続を裏付けた。切替群では、プラセボを投与したベースラインから Week 26 までに eGFR が明らかに低下したが、ペグセタコプラン投与に切り替えた後に eGFR が安定又は維持し、継続群で認められた eGFR に対する治療効果を裏付けた。この改善傾向は Week 52 まで継続した。全体的に、Week 52 の eGFR のベースラインからの変化量の最小二乗（LS）平均値（95%信頼区間）は両投与群で同程度であり、継続群 63 例で−3.651（−8.927～1.625）mL/min/1.73 m^2、切替群 61 例で−4.720（−9.134～−0.305）mL/min/1.73 m^2 であった。

これらの結果は、ペグセタコプランの治療効果が継続群では Week 52 まで持続し、非盲検投与期間に切替群で認められた治療効果が無作為化投与期間にペグセタコプラン群で認められた治療効果と類似したことを示している。Week 52 まで、両投与群の治療効果は同様であった。

図 2.5-7　MMRM でベースラインと比較した全試験期間の eGFR の変化量の LS 平均値（SE）（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）



eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; OLP = open-label period; Peg = pegcetacoplan; RCP = randomized controlled period; SE = standard error.

注：ベースラインの eGFR は治験薬の初回投与前に評価された欠測のない最終の測定値を用いて算出した。投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの eGFR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した eGFR の変化量（平均値）を解析した。無作為に発生する欠測を前提に仮想ストラテジー戦略として MMRM を用いることでデータの欠測値を補完した。

注：各投与群のペグセタコプラン投与開始時点を、それぞれに対応する色の矢印で示す。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 14.2.4.2a.

2.5.4.2.1.5 結論

APL2-C3G-310 試験では、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期被験者にペグセタコプランを投与した結果、臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。標準治療に加えてペグセタコプランを 26 週間投与した後、タンパク尿の大幅かつ臨床的に意味のある減少が認められた。そのタンパク尿の減少の程度は、腎不全への進行リスクの低下との関連が一貫して報告されている。主な副次評価項目である腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合は、ペグセタコプラン群で統計学的に有意に高く、タンパク尿の減少が腎機能の悪化によるものではなく、腎の状態改善によるものであることを示している。タンパク尿に対する治療効果に加えて、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で腎機能の安定（eGFR で測定）が認められた。タンパク尿及び eGFR に対するペグセタコプランの効果は、年齢グループ、基礎疾患の種類、腎移植歴及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく部分集団間で一貫していた。

タンパク尿の減少及び eGFR の安定の臨床的ベネフィットは、病態生理学の基礎的な特徴である糸球体の C3c 染色の減少から示される作用機序的根拠で裏付けられる。糸球体への C3c の沈着の減少は、ペグセタコプランが疾患修飾作用として補体の過剰生成、腎臓への蓄積、炎症の惹起、さらに腎機能の悪化を阻害することを示している。この病理学的過程を阻害することで、疾患進行は阻害され、糸球体の既存の C3c 沈着物が減少し、腎機能は回復する。結論として、タンパク尿及びその他の疾患活動性の指標に対するペグセタコプランの効果は、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対するペグセタコプランの有効性の根拠を示している。

Week 26 にプラセボ投与から非盲検のペグセタコプラン投与に切り替えた被験者でも一貫した結果が示された。これらの所見は、ベースラインから Week 26 までペグセタコプランを投与した被験者と同様に、Week 26 に投与を切り替えた被験者でもタンパク尿の減少及び eGFR の安定という臨床的ベネフィットが認められたことを示している。非盲検下ではあるが、この効果の再現性は、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対するペグセタコプランのベネフィットをさらに裏付ける根拠を示している。

APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランを 26 週間以上投与した被験者を対象とした解析の結果から、ペグセタコプランを 52 週間投与継続することでタンパク尿の減少及び eGFR の安定のベネフィットが持続することを示している。このような臨床的有効性の持続は、将来の長期的な腎機能の保護に対するさらなる信頼性を提示している。

要約すると、APL2-C3G-310 試験の結果は、自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者に対して、ペグセタコプランが臨床的に意味のあるベネフィットをもたらすことを示している。これらのベネフィットは、糸球体の C3c 沈着の減少という作用機序的根拠と相まって、ペグセタコプランが疾患進行を防ぎ、患者の腎機能の保護を可能にする疾患修飾作用を生み出すことを示している。

2.5.4.3 試験間の結果の比較

各試験のデザイン、選択／除外基準及び被験者集団が異なることから、ICH ガイドライン M4E（R2）、並びに [redacted] 基づき、有効性の併合解析は実施しなかった。異なる試験間で意味のある特定の解析ができないため、特定の評価項目の結果の比較を定性的に示した。

2.5.4.3.1 タンパク尿

ペグセタコプランの投与によって C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者のタンパク尿が減少した。この効果は、APL2-C3G-310 試験で最もよく認められた。

- Week 26 にプラセボ群と比較してペグセタコプラン群で統計学的に有意なタンパク尿（uPCR）の減少（68.1%）が認められた。
- 腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合は、プラセボ群（3.3%）と比較してペグセタコプラン群（49.2%）で統計学的に有意に高く、ペグセタコプランによるタンパク尿の減少が腎機能の低下によるものではないことを示した。
- ベースラインと比較してタンパク尿（uPCR）が 50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群（4.9%）と比較してペグセタコプラン群（60.3%）で統計学的に有意に高かった。
- Week 24 にタンパク尿（uPCR）が 1 g/日未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群（11.5%）と比較してペグセタコプラン群（36.5%）で高かった。
- Week 26 にタンパク尿が正常化（uPCR が 0.2 g/g 未満）した被験者の割合は、プラセボ群（0%）と比較してペグセタコプラン群（17.5%）で高かった。
- タンパク尿の減少の結果として、Week 26 のベースラインからの血清中アルブミン濃度の平均変化量はペグセタコプラン群で 0.93 g/dL 上昇し、プラセボ群（0.01 g/dL 低下）よりも大きく上昇した（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.21.1.1）。

ベースラインから Week 26 まで、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群でタンパク尿は相対的に減少し、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、年齢グループ（成人又は青年期）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）、及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく重要な部分集団で一貫していた。

タンパク尿の減少は、切替群の被験者でも再現可能であり、APL2-C3G-310 試験の非盲検投与期間及び長期継続試験である APL2-C3G-314 試験で 52 週間以上にわたり持続した。

ペグセタコプランによるタンパク尿の減少は第 2 相試験でも認められ、APL2-C3G-310 試験の結果を裏付けた。特に、APL2-C3G-204 試験の結果は、腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象としたペグセタコプランによるタンパク尿の減少のさらなる根拠を提示した。タンパク尿が移植片関連の免疫学的要因及び拒絶反応抑制剤の影響を受ける可能性があることから、このデータは腎移植後の疾患再発での重要な裏付けとなる根拠である。これらの

追加の要因にもかかわらず、ペグセタコプランはこの患者集団に対して一貫してタンパク尿を減少させた。

APL2-C3G-310 試験でベースラインのタンパク尿が高値であることから示されるとおり、タンパク尿は C3G 及び一次性 IC-MPGN の顕著な臨床的特徴である。血液循環中の必須タンパク質の減少は、高度かつネフローゼ症候群の症状の一部として認められる場合、浮腫、血栓症、感染症及び高脂血症等の合併症と関連することがある（Cameron 1983）。ペグセタコプランの投与によって、タンパク尿の速やかな（4 週間以内）減少、及びネフローゼ症候群の主要な症状である低アルブミン血症の改善が示された。ベースラインの血清中アルブミン濃度が LLN 未満であった被験者のうち、Week 26 に血清中アルブミン濃度が正常範囲内に達した被験者は、ペグセタコプラン群 77.8%（27 例中 21 例）に対してプラセボ群では 4.4%（23 例中 1 例）であった。したがって、ペグセタコプランは血清中アルブミン濃度を上昇することで、ネフローゼ症候群の主要な症状に対処し、感染性、血栓形成促進性及び代謝性の合併症のリスクを低減する可能性がある。

重要な点として、タンパク尿の減少が腎不全発症リスクの低下と関連することを示す実臨床でのエビデンスが蓄積しつつある（Caravaca-Fontán 2022a、Caravaca-Fontán 2025）。タンパク尿が 50%以上減少することで、42 ヵ月間にわたり腎不全への進行リスクが 20%以上低下すると推定されている（Caravaca-Fontán 2022a）。さらに、タンパク尿が 1 g/日未満（uPCR 約 1 g/g に相当）に減少することで、腎不全リスクが約 80%低下する（Masoud 2024）。APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランを投与された被験者の多くがこれらの評価項目を達成した。したがって、ペグセタコプランは、タンパク尿の減少を通して、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する 12 歳以上の患者を対象に腎不全リスクの低下という臨床的に意味のあるベネフィットを示すと考えられる。

2.5.4.3.2 推算糸球体濾過量

C3G 及び一次性 IC-MPGN の疾患進行に関連する eGFR はペグセタコプランの投与によって安定又は改善し、疾患修飾作用を示した。APL2-C3G-310 試験では、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で eGFR の低下は約 80%小さく、Week 26 の eGFR の LS 平均値の差（95%信頼区間）は 6.3（0.5～12.1）mL/min/1.73 m^2 であった。95%信頼区間が 0 より大きいことから、この結果の妥当性が裏付けられた。

ペグセタコプランの eGFR の安定に対する効果は、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、年齢グループ（成人又は青年期）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく重要な部分集団で一貫していた。部分集団間の効果の一貫性は、効果の妥当性を裏付け、効果が偶然によるものである可能性が低いことを示している。

eGFR に対するこの効果は、切替群の被験者でも同様に認められ、APL2-C3G-310 試験の非盲検投与期間及び長期継続試験である APL2-C3G-314 試験で 52 週間以上にわたり持続した。

eGFR の安定は第 2 相試験でも認められ、APL2-C3G-310 試験の結果を裏付けた。特に、APL2-C3G-204 試験の結果は、腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象としたペグセタコプランによる eGFR の安定をさらに裏付けた。APL2-201 試験では、Week 156 に intent-to-treat（ITT）解析対象集団の 5 例中 4 例で eGFR の安定が持続しており、この結果は eGFR に対する効果の長期的な持続可能性を裏付けた。

eGFR は腎機能を推定する検査値として広く受け入れられており、腎障害の程度と直接関連している。eGFR の安定及び低下を遅らせるペグセタコプランの疾患修飾作用は、腎機能の保護につながり、透析又は移植を必要とする腎不全への進行リスクを低減する。

腎機能の低下は C3G 及び一次性 IC-MPGN の進行の結果として重要であり、罹患率及び死亡率の主な要因となっている。C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する患者の約 50%が 10 年以内に腎不全に進行すると推定されている（Servais 2012、Smith 2019、Caravaca-Fontán 2022a、Wong 2024）。しかし、これらの疾患で認められる eGFR の低下率には大きなばらつきがある。スペインのコホート研究では、eGFR は中央値で 1 ヵ月あたり 0.65 mL/min/1.73 m^2 低下すると推定された（Caravaca-Fontán 2025）。しかし、この推定には最小限の介入で済む軽度の疾患を有する患者を含む幅広い患者が含まれた。疾患の進行が速い症例は珍しくはなく、一部のコホートでは C3G 患者の 33%～40%が 6 年以内に腎不全に進行すると報告されている（Medjeral-Thomas 2014、Bomback 2018）。C3G 患者を対象とした別の研究では、35%が 5 年以内に腎不全に達した（Lu 2012）。

近年報告された C3G 患者を対象としたアバコパンの介入研究では、プラセボ群（29 例）の eGFR は 26 週間で 3.0 mL/min/1.73 m^2 低下した（Bomback 2024b）。他の介入研究では、プラセボ群の被験者数が少なく適格基準に違いがあるものの、ダニコパンの介入研究では eGFR の平均値が 28 週間で約 6.9 mL/min/1.73 m^2 低下し（5 例）（Nester 2022）、APL2-C3G-204 試験では 12 週間で 6.0 mL/min/1.73 m^2 低下した（3 例）と報告されている（Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.15）。

APL2-C3G-310 試験のプラセボ群では、26 週間で eGFR が 7.8 mL/min/1.73 m^2 低下し、スペインのコホート研究（Caravaca-Fontán 2025）及びアバコパンの介入研究のプラセボ群（Bomback 2024b）の同期間と比較して大きく低下した。これは C3G 及び一次性 IC-MPGN での eGFR の低下率のばらつきを強調している。APL2-C3G-310 試験に組み入れられた全ての被験者はベースラインのタンパク尿が 1 g/日超であり、RAASi 及び免疫抑制療法の併用の有無に関わらず、これらの被験者は治療が必要であることを示している。これらの被験者に認められた治療効果は、ペグセタコプランの投与により C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者の eGFR が安定したことを示している。

2.5.4.3.3 C3c 染色

ペグセタコプランの投与によって、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者の腎生検の C3c 染色が減少した。APL2-C3G-310 試験では、Week 26 にベースラインと比較して C3c 染色カテゴ

リーが 2 段階以上減少した被験者の割合はプラセボ群（11.8%）と比較してペグセタコプラン群（74.3%）で非常に高かった。オッズ比の 95%信頼区間（6.5～115.9）の下限値は 1 以上であり、真のベネフィットが認められたことを示している。Week 26 に C3c 染色カテゴリーが 0 に達した被験者の割合は、プラセボ群（8.8%）と比較してペグセタコプラン群（71.4%）で非常に高かった。

ペグセタコプランの C3c 染色の減少に対する効果は、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく重要な部分集団で一貫していた。部分集団間の効果の一貫性は、認められた違いが偶然によるものである可能性が低いことを裏付けている。青年期被験者はベースライン及び Week 26 に腎生検を実施しなかったため、この評価項目は評価されなかった。

APL2-C3G-204 試験でも同程度の割合の被験者で C3c 染色の減少が認められ、APL2-C3G-310 試験の結果を裏付けた。さらに、APL2-C3G-204 試験では C3c 染色の減少の効果が Week 52 まで持続し、この評価項目に対するペグセタコプラン投与の長期的なベネフィットを裏付けている。

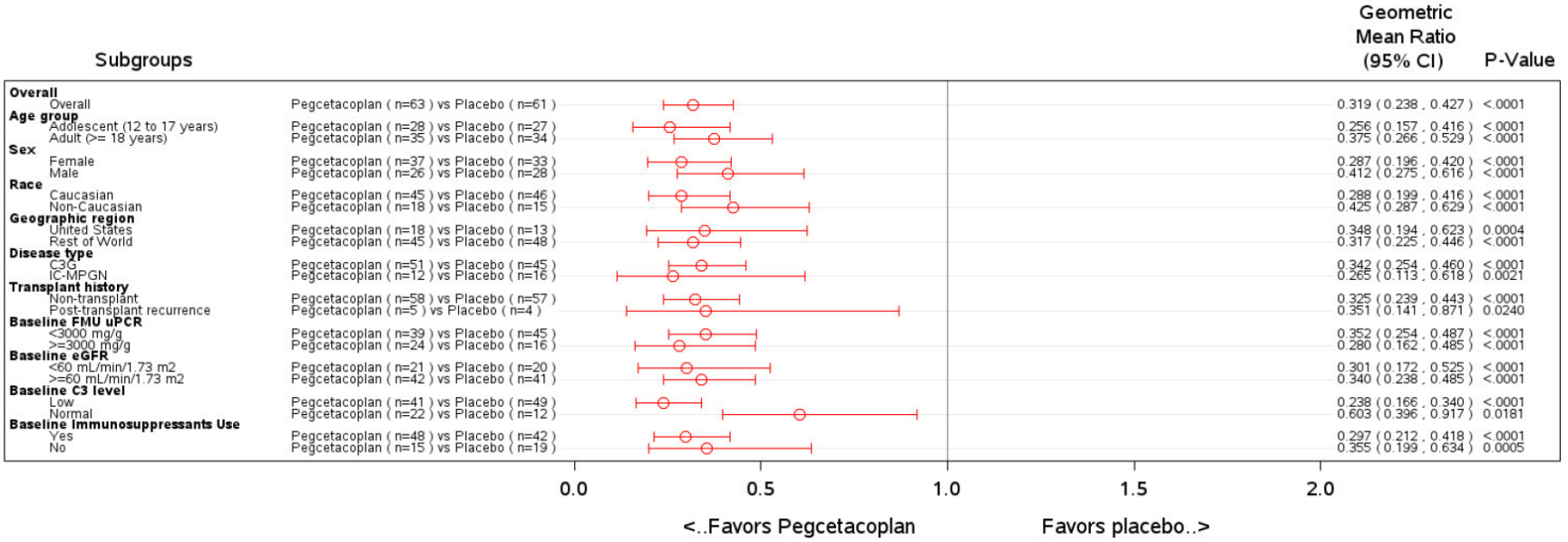
腎生検の C3c 染色は、糸球体への C3 分解産物の沈着の蓄積を反映する C3G の主要な組織学的診断マーカーであり、通常は一次性 IC-MPGN でも認められる。ペグセタコプランは、C3 及び C3b を阻害する既知の標的作用に従い、C3c 等の下流の分解産物の産生を減少させる。C3c 染色の減少は糸球体での C3c 沈着の減少を示し、ペグセタコプランの投与によるタンパク尿の減少及び eGFR の安定のベネフィットと共に、C3G 及び一次性 IC-MPGN の補体機能障害の腎に対する影響を阻害することで腎組織の損傷を軽減するというペグセタコプランの標的疾患修飾作用を裏付けている。

2.5.4.4 部分集団における結果の比較

APL2-C3G-310 試験では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析を実施し、主要評価項目の結果の部分集団間での一貫性を評価した。

全ての部分集団で、ペグセタコプランを投与したとき Week 26 にプラセボ群と比較して uPCR が大幅に減少した。以降に記述するとおり、ペグセタコプランの治療効果は基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、年齢グループ（成人又は青年期）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）、及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく重要な部分集団で一貫していた（図 2.5-8）。これらの結果は、主要評価項目の結果の頑健性をさらに裏付けた。

図 2.5-8　部分集団別のベースラインから無作為化投与期間（Week 26）の uPCR の変化量の幾何平均値の比のフォレストプロット（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）



C3G = C3 glomerulopathy; CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FMU = first-morning spot urine; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.

注：投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止には治療方針ストラテジーを用いた。Week 24、25、26 の均等加重平均の複合比較を用いて Week 26 の LS 平均値の差を推定した。ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 14.2.1.3.

2.5.4.4.1 基礎疾患の種類

基礎疾患別の部分集団で、ペグセタコプランの投与により Week 26 の早朝第一尿の uPCR の減少及び eGFR の安定が認められた。この結果は、ITT 解析対象集団全体での減少と一致しており、2 種類の基礎疾患（C3G 及び一次性 IC-MPGN）の間でのペグセタコプランの有効性を裏付けた。

uPCR の幾何平均値（95%信頼区間）の群間差（ペグセタコプラン群対プラセボ群）に基づく評価では、ペグセタコプランは C3G 及び一次性 IC-MPGN のいずれにおいても治療効果（uPCR の減少）を示し、相対減少率は C3G で 65.8%、一次性 IC-MPGN で 73.5%と一貫していた（表 2.5-4）。

eGFR の LS 平均値の差（ペグセタコプラン群対プラセボ群）に基づく評価では、ペグセタコプランは C3G 及び一次性 IC-MPGN のいずれにおいても治療効果（eGFR の安定）を示し、LS 平均値の差は C3G で 5.209 mL/min/1.73 m^2、一次性 IC-MPGN で 9.309 mL/min/1.73 m^2 と一貫していた（表 2.5-5）。

表 2.5-4 基礎疾患別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

基礎疾患: C3G			
Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 45)
Week 24-25-26[c]	推定／比較[a]		
	LS平均値 (SE)	−1.057 (0.1309)	0.016 (0.0720)
	LS平均値の95% CI	(−1.313–−0.800)	(−0.126–0.157)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.072 (−1.369–−0.776)	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	
	幾何平均値 (95% CI)[b]	0.348 (0.269–0.449)	1.016 (0.882–1.170)
	幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)[b]	0.342 (0.254–0.460)	
基礎疾患: 一次性IC-MPGN			
Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N = 12)	プラセボ群 (N = 16)
Week 24-25-26[c]	推定／比較[a]		
	LS平均値 (SE)	−1.303 (0.4209)	0.026 (0.1168)
	LS平均値の95% CI	(−2.128–−0.478)	(−0.203–0.255)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.329 (−2.178–−0.481)	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.0021	
	幾何平均値 (95% CI)[b]	0.272 (0.119–0.620)	1.026 (0.816–1.290)
	幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)[b]	0.265 (0.113–0.618)	

C3G = C3 glomerulopathy; CI = confidence interval; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.

a) 投与群、来院、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止は治療方針ストラテジーを用いた。
b) 幾何平均値及び幾何平均値の比は指数化した LS 平均値及び LS 平均値の差で推定した。
c) Week 24、25、26 の均等加重平均の複合比較を用いて Week 24、25、26 の LS 平均値を推定した。

注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。
注：uPCR の単位は mg/g とした。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.14.4.10.

表 2.5-5 基礎疾患別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

基礎疾患: C3G			
Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 45)
Week 26	推定／比較		
	LS平均値 (SE)	−2.509 (2.4183)	−7.718 (2.0071)
	LS平均値の95% CI	(−7.248–2.231)	(−11.652–−3.784)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	5.209 (−1.021–11.439)	
	割合の差 (ペグセタコプラン対プラセボ)	−67.5	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.1012	
基礎疾患: 一次性IC-MPGN			
Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N = 12)	プラセボ群 (N = 16)
Week 26	推定／比較		
	LS平均値 (SE)	1.913 (5.5359)	−7.396 (4.5025)
	LS平均値の95% CI	(−8.937–12.764)	(−16.220–1.429)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	9.309 (−4.685–23.303)	
	割合の差 (ペグセタコプラン対プラセボ)	−125.9	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.1923	

C3G = C3 glomerulopathy; CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error.

注：投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの eGFR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（平均値）を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止には治療方針ストラテジーを用いた。
注：ベースラインの eGFR は治験薬の初回投与前に評価された欠測のない最終の測定値を用いて算出した。
注：eGFR の単位は mL/min/1.73 m^2 とした。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.17.4.10.

2.5.4.4.2 年齢

年齢別の部分集団でペグセタコプランの投与により Week 26 の早朝第一尿の uPCR の減少及び eGFR の安定が認められた。この結果は、ITT 解析対象集団全体での減少と一致しており、青年期及び成人被験者の間でのペグセタコプランの有効性を裏付けた。

uPCR の幾何平均値（95%信頼区間）の群間差（ペグセタコプラン群対プラセボ群）に基づく評価では、ペグセタコプランは青年期及び成人のいずれにおいても治療効果（uPCR の減少）を示し、相対減少率は青年期で 74.4%、成人で 62.5%と一貫していた（表 2.5-6）。

eGFR の LS 平均値の差（ペグセタコプラン群対プラセボ群）に基づく評価では、ペグセタコプランは青年期及び成人のいずれにおいても治療効果（eGFR の安定）を示し、LS 平均値の差は青年期で 9.678 mL/min/1.73 m^2、成人で 3.851 mL/min/1.73 m^2 と一貫していた（表 2.5-7）。

表 2.5-6 年齢別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

年齢グループ: 青年期 (12～17歳)			
Week	パラメータ	Pegcetacoplan (N = 28)	Placebo (N = 27)
Week 24-25-26[c]	推定／比較[a]		
	LS平均値 (SE)	−1.327 (0.2293)	0.036 (0.0869)
	LS平均値の95% CI	(−1.777–−0.878)	(−0.134–0.206)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.363 (−1.850–−0.876)	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	
	幾何平均値 (95% CI)[b]	0.265 (0.169–0.416)	1.037 (0.874–1.229)
	幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)[b]	0.256 (0.157–0.416)	
年齢グループ: 成人 (18歳以上)			
Week	パラメータ	Pegcetacoplan (N = 35)	Placebo (N = 34)
Week 24-25-26[c]	推定／比較[a]		
	LS平均値 (SE)	−0.950 (0.1581)	0.030 (0.0773)
	LS平均値の95% CI	(−1.260–−0.640)	(−0.121–0.182)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−0.980 (−1.324–−0.636)	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	
	幾何平均値 (95% CI)[b]	0.387 (0.284–0.527)	1.031 (0.886–1.199)
	幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)[b]	0.375 (0.266–0.529)	

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.

a) 投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止は治療方針ストラテジーを用いた。

b) 幾何平均値及び幾何平均値の比は指数化した LS 平均値及び LS 平均値の差で推定した。
c) Week 24、25、26 の均等加重平均の複合比較を用いて Week 24、25、26 の LS 平均値を推定した。
注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。
注：uPCR の単位は mg/g とした。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.14.4.2.

表 2.5-7 年齢別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

年齢グループ: 青年期 (12～17歳)			
Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N＝28)	プラセボ群 (N＝27)
Week 26	推定／比較		
	LS平均値 (SE)	0.715 (3.5872)	−8.963 (3.4239)
	LS平均値の95% CI	(−6.316–7.746)	(−15.674–−2.253)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	9.678 (−0.026–19.382)	
	割合の差 (ペグセタコプラン対プラセボ)	−108.0	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.0506	
年齢グループ: 成人 (18歳以上)			
Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N＝35)	プラセボ群 (N＝34)
Week 26	推定／比較		
	LS平均値 (SE)	−3.155 (2.7103)	−7.006 (2.0393)
	LS平均値の95% CI	(−8.467–2.157)	(−11.003–−3.008)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	3.851 (−2.823–10.526)	
	割合の差 (ペグセタコプラン対プラセボ)	−55.0	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.2581	

CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error.
注：投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの eGFR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（平均値）を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止には治療方針ストラテジーを用いた。
注：ベースラインの eGFR は治験薬の初回投与前に評価された欠測のない最終の測定値を用いて算出した。
注：eGFR の単位は mL/min/1.73 m^2 とした。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.17.4.2.

2.5.4.4.3 腎移植歴

腎移植歴別の部分集団でペグセタコプランの投与により Week 26 の早朝第一尿の uPCR の減少及び eGFR の安定が認められた。この結果は、ITT 解析対象集団全体での減少と一致しており、自然腎で罹患した被験者及び腎移植後に疾患再発した被験者の間でのペグセタコプランの有効性を裏付けた。

uPCR の幾何平均値（95%信頼区間）の群間差（ペグセタコプラン群対プラセボ群）に基づく評価では、ペグセタコプランは腎移植後に疾患再発した被験者及び自然腎で罹患した被験者のいずれにおいても治療効果（uPCR の減少）を示し、相対減少率は腎移植後に疾患再発した被験者で 64.9%、自然腎で罹患した被験者で 67.5%と一貫していた（表 2.5-8）。

eGFR の LS 平均値の差（ペグセタコプラン群対プラセボ群）に基づく評価では、ペグセタコプランは腎移植後に疾患再発した被験者及び自然腎で罹患した被験者のいずれにおいても治療効果（eGFR の安定）を示し、LS 平均値の差は腎移植後に疾患再発した被験者で 9.273 mL/min/1.73 m^2、自然腎で罹患した被験者で 5.865 mL/min/1.73 m^2 と一貫していた（表 2.5-9）。

表 2.5-8 腎移植歴別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

移植歴: 腎移植後に疾患再発			
Week	パラメータ	Pegcetacoplan (N = 5)	Placebo (N = 4)
Week 24-25-26[c]	推定／比較[a]		
	LS平均値 (SE)	−0.678 (0.2375)	0.370 (0.3365)
	LS平均値の95% CI	(−1.143–−0.212)	(−0.291–1.030)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.047 (−1.956–−0.138)	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.0240	
	幾何平均値 (95% CI)[b]	0.508 (0.319–0.809)	1.447 (0.748–2.800)
	幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)[b]	0.351 (0.141–0.871)	
移植歴: 自然腎で罹患			
Week	パラメータ	Pegcetacoplan (N= 58)	Placebo (N=57)
Week 24-25-26[c]	推定／比較[a]		
	LS平均値 (SE)	−1.135 (0.1447)	−0.012 (0.0607)
	LS平均値の95% CI	(−1.419–−0.852)	(−0.131–0.107)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.123 (−1.432–−0.815)	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	
	幾何平均値 (95% CI)[b]	0.321 (0.242–0.427)	0.988 (0.877–1.113)
	幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)[b]	0.325 (0.239–0.443)	

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.

a) 投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子であるベースラインの腎生検及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止には治療方針ストラテジーを用いた。
b) 幾何平均値及び幾何平均値の比は指数化した LS 平均値及び LS 平均値の差で推定した。
c) Week 24、25、26 の均等加重平均の複合比較を用いて Week 24、25、26 の LS 平均値を推定した。

注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。腎移植後に疾患再発した被験者の部分集団について、層別因子であるベースラインの腎生検がある被験者及びベースラインの免疫抑制剤を使用した被験者をモデルから除外した。
注：uPCR の単位は mg/g とした。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.14.4.12.

表 2.5-9 腎移植歴別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

移植歴: 腎移植後に疾患再発			
Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N = 5)	プラセボ群 (N = 4)
Week 26	推定／比較		
	LS平均値 (SE)	−2.600 (3.8870)	−11.873 (5.9428)
	LS平均値の95% CI	(−10.219–5.018)	(−23.541–−0.205)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	9.273 (−5.361–23.906)	
	割合の差 (ペグセタコプラン対プラセボ)	−78.1	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.2141	
移植歴: 自然腎で罹患			
Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N = 58)	プラセボ群 (N = 57)
Week 26	推定／比較		
	LS平均値 (SE)	−1.529 (2.4114)	−7.394 (2.0283)
	LS平均値の95% CI	(−6.255–3.197)	(−11.369–−3.418)
	LS平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	5.865 (−0.341–12.070)	
	割合の差 (ペグセタコプラン対プラセボ)	−79.3	
	P値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.0640	

CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error.
注：投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの eGFR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（平均値）を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止には治療方針ストラテジーを用いた。
注：ベースラインの eGFR は治験薬の初回投与前に評価された欠測のない最終の測定値を用いて算出した。
注：eGFR の単位は mL/min/1.73 m^2 とした。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.17.4.12.

2.5.4.5 日本人被験者の結果

APL2-C3G-310 試験には 3 例の日本人被験者が組み入れられ、ペグセタコプラン群に 1 例（被験者番号 [redacted]）及びプラセボ群に 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が割り付けられた。無作為化投与期間に治験薬の投与又は試験を中止した被験者はいなかった。全ての被験者が無作為化投与期間の規定の手順を完了後に非盲検投与期間に移行し、非盲検投与期間を完了した（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.1.1a、Listing 16.2.1.2a、Listing 16.2.4.6）。

全ての被験者は組入れ時に青年期であり、基礎疾患の種類は C3G であった。腎移植歴がある被験者はいなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.4.6、Listing 16.2.4.7）。

2.5.4.5.1 主要評価項目（ベースラインと比較した Week 26 の尿中タンパク／クレアチニン比の対数変換比）

日本人被験者の主要評価項目の結果を表 2.5-10 に示す。

ペグセタコプラン群の 1 例（[redacted]）にタンパク尿（uPCR）の減少（ベースラインからの変化率：−24.9%）が認められた。プラセボ群では、1 例（[redacted]）はタンパク尿の減少が認められたが、もう 1 例（[redacted]）では増加した。

表 2.5-10 ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比（APL2-C3G-310 試験、日本人被験者）

被験者番号	投与群	早朝第一尿の uPCR (mg/g)			
		ベースライン	Week 26	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化率
[redacted]	プラセボ群	3009.6	3404.8	395.2	13.1
[redacted]	プラセボ群	1061.8	713	−348.8	−32.8
[redacted]	ペグセタコプラン群	2758.3	2071.9	−686.4	−24.9

uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.6.1.

2.5.4.5.2 主な副次評価項目

日本人被験者の主な副次評価項目の結果を表 2.5-11 に示す。

いずれの日本人被験者も、Week 26 に uPCR の 50%以上の減少が認められず、腎臓複合評価項目を達成しなかった。

ペグセタコプラン群の 1 例（[redacted]）では、Week 26 に eGFR のベースラインからの上昇が認められた。プラセボ群の 2 例はいずれも、Week 26 に eGFR はベースラインから低下した。

日本人被験者はいずれも青年期であったため、Week 26 に腎生検を実施せず、病理組織学的評価項目を行わなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.4.6、Listing 16.2.6.4、Listing 2.6.5）。

表 2.5-11 主な副次評価項目の結果（APL2-C3G-310 試験、日本人被験者）

被験者番号	投与群	早朝第一尿の uPCR がベースラインから 50%以上減少	腎臓複合評価項目の達成	eGFR (mL/min/1.73m^2)		
				ベースライン	Week 26	ベースラインからの変化量
[redacted]	プラセボ群	なし	なし	100	97	−3

被験者番号	投与群	早朝第一尿のuPCRがベースラインから50%以上減少	腎臓複合評価項目の達成	eGFR (mL/min/1.73m^2)		
				ベースライン	Week 26	ベースラインからの変化量
[redacted]	プラセボ群	なし	なし	129	102	−27
	ペグセタコプラン群	なし	なし	93	115	22

eGFR = estimated glomerular filtration rate; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.3.

52 週間の最終解析では、継続群の 1 例（[redacted]）で uPCR の減少が Week 26 以降も維持された（Week 52 の uPCR のベースラインからの変化率：−16.0%）。切替群の 2 例のうち 1 例（[redacted]）では、投与切替え後に uPCR の減少が認められ（Week 52 の uPCR のベースラインからの変化率：−31.4%）、他の 1 例（[redacted]）も uPCR の減少が Week 52 まで維持された（Week 52 の uPCR のベースラインからの変化率：−5.5%）（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.6.1a）。

Week 52 に、いずれの日本人被験者でも uPCR の 50%以上の減少は認められず、腎臓複合評価項目を達成しなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.6.3a）。

全ての日本人被験者がペグセタコプランの投与によって eGFR の改善が認められた。継続群の 1 例（[redacted]）及び切替群の 1 例（[redacted]）で、Week 52 に eGFR のベースラインからの上昇が認められた（それぞれ 29 mL/min/1.73 m^2 及び 22 mL/min/1.73 m^2 上昇）。切替群の他の 1 例（[redacted]）では、ペグセタコプランへ切り替えた Week 26（102 mL/min/1.73 m^2）から Week 52（119 mL/min/1.73 m^2）に eGFR が改善した（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.6.2a）。

APL2-C3G-310 試験に参加した日本人被験者は少なく、一次性 IC-MPGN を有する被験者は組入れられなかったため、一概に結論づけることは難しいものの、これらの所見に基づき、日本人患者でも外国人患者と同様の有効性を達成することが期待される。

2.5.4.6 有効性評価の結論及び考察

ペグセタコプランは、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する 12 歳以上の患者を対象に、臨床的に意味のある疾患修飾のベネフィットを示した。ペグセタコプランの投与によってタンパク尿の減少、eGFR の安定及び糸球体の C3c 染色の減少が認められた。これらの効果は、年齢、基礎疾患の種類、腎移植歴、及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく部分集団全体で一貫しており、26 週間を超えても持続した。

タンパク尿の減少は、C3G 及び一次性 IC-MPGN において血中を循環するタンパク質の減少に関連するリスクを低下するだけでなく、その他の糸球体疾患に共通して、腎不全の進行リスクの軽減とも関連していることが示されている。さらに、ペグセタコプランの投与による eGFR の安定は、腎機能の保護及び腎不全への進行を遅らせることで疾患修飾作用を示している。これらの

臨床的ベネフィットは、炎症及びその結果の腎損傷につながる重要な病理学的事象である腎臓のC3c の沈着を減少させるというペグセタコプランが標的とした疾患修飾作用によって説明可能である。補体調節異常の抑制は、ペグセタコプランの投与によって認められた血清中 C3 濃度（上昇）及び sC5b-9 濃度（低下）の一貫した変化にも反映されている。

これらの効果の総合的な関連性は、近年、Kidney Health Initiative 専門家委員会でも裏付けられており、タンパク尿、eGFR で測定した腎機能、及び病理組織学的評価項目の 3 つの評価項目全ての良好な治療効果が、補体経路を標的とした C3G 治療に対する説得力のある有効性の根拠を提示すると結論付けられている（Nester 2024）。腎臓の臨床開発プログラムを通して、ペグセタコプランの投与はこれら 3 つの基準全てで一貫して有効性を示した。複数の疾患活動性の指標及び部分集団全体で示されたペグセタコプランのポジティブかつ顕著な効果は、12 歳以上の C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する患者に対するペグセタコプランの疾患修飾作用の根拠を示している。

2.5.5 安全性の概括評価

APL2-C3G-310 試験の全試験期間では合計 124 例（継続群 63 例及び切替群 61 例）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。治験薬の投与期間の平均値は合計 346.7 日で、継続群が 352.8 日（範囲：1～389 日）、切替群が 340.4 日（範囲：61～411 日）であった。APL2-C3G-204 試験 Part A 全体（13 例）では、全ての被験者が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。そのうち 8 例（61.5%）は少なくとも 1 回投与を忘れ、2 例（15.4%）は 1 回以上投与が不完全であった。また、3 例（23.1%）は少なくとも 1 回投与が中断された。治験薬の投与期間の平均値（SD）は 311.7（81.25）日で、総投与量の平均値（SD）は 87812.3（26275.26）mg であった。APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験の治験薬の曝露状況については M2.7.6 に示した。

臨床試験の結果、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者で、ペグセタコプランは全体的に安全かつ良好な忍容性を有することが示された。APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験でのペグセタコプランの安全性プロファイルは、全身投与用ペグセタコプランの既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.5.5.1 有害事象

C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者でのペグセタコプランの安全性プロファイルは主に、APL2-C3G-310 試験のプラセボ対照無作為化投与期間に治験薬投与下で発現した有害事象に基づき評価し、APL2-C3G-310 試験の非対照非盲検投与期間のデータを裏付けに用いた。APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験の長期、非対照試験の安全性の結果については 2.5.5.7 項で検討する。

2.5.5.1.1 有害事象の概要

2.5.5.1.1.1 APL2-C3G-310 試験

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間のペグセタコプランの全体的な安全性プロファイルは、プラセボと非常に相似していた。有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象、及び重篤な有害事象の発現割合は、ペグセタコプラン群とプラセボ群で同程度であった（表 2.5-12）。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であった。無作為化投与期間に治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（19.7%）と比較してペグセタコプラン群（12.7%）で低かった。非盲検投与期間では、いずれの有害事象の発現割合も、無作為化投与期間のいずれかの投与群と比較して低い傾向が認められた。

日本人被験者では全 3 例に有害事象が認められ、ほとんどが軽度又は中等度であった。全試験期間で認められた重篤な有害事象は、無作為化投与期間にペグセタコプラン群の 1 例に発現した発熱 1 件のみであり、治験責任医師及び治験依頼者はペグセタコプランとの因果関係を関連ありと判断した。APL2-C3G-310 試験のペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で死亡及び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。治験薬の投与中断に至った有害事象は、無作為化投与期間にペグセタコプラン群で筋肉痛が 1 件、非盲検投与期間に上気道感染、肺炎球菌性肺炎、及びヒトメタニューモウイルス検査が各 1 件認められた。

表 2.5-12 有害事象の概要（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

	無作為化投与期間 26 週間		非盲検投与期間全体 [a]
	プラセボ群 (N = 61)	ペグセタコプラン群 (N = 63)	ペグセタコプラン投与 (N = 118)
	例数（%）		
全ての TEAE	57 (93.4)	54 (85.7)	89 (75.4)
治験薬と関連ありと判断された TEAE	26 (42.6)	27 (42.9)	29 (24.6)
注入手技と関連ありと判断された TEAE	20 (32.8)	21 (33.3)	18 (15.3)
重篤な TEAE	6 (9.8)	6 (9.5)	10 (8.5)
重症度別の TEAE			
軽度	26 (42.6)	26 (41.3)	45 (38.1)
中等度	27 (44.3)	25 (39.7)	36 (30.5)
重度	4 (6.6)	3 (4.8)	8 (6.8)
注入部位反応に該当する TEAE	21 (34.4)	20 (31.7)	19 (16.1)
治験薬の投与中止に至った TEAE	2 (3.3)	2 (3.2)	4 (3.4)
治験薬の投与中断に至った TEAE	12 (19.7)	8 (12.7)	13 (11.0)
試験中止に至った TEAE	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (2.5)
死亡に至った TEAE	0	1 (1.6)	0
拒絶反応	0	0	1 (0.8)
移植片機能損失（腎移植）	0	0	0

TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象
a) 非盲検投与期間全体は、非盲検投与期間に組み入れられた被験者のみを対象とし、無作為化投与期間に発現した有害事象は含まれない。

注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントした。治験薬と関連ありと判断された TEAE は治験薬との因果関係が「Definitely Related」及び「Possibly Related」と判断された TEAE と定義し、因果関係が未記載及び不明の場合も「関連あり」として取り扱った。拒絶反応及び移植片機能損失は腎移植後の被験者のみを対象として例数及び割合を算出した。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.37.1 and Table 14.1.37.1a.

2.5.5.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.1.2.1 APL2-C3G-310 試験無作為化投与期間

全ての有害事象の発現割合は、プラセボ群（93.4%）と比較してペグセタコプラン群（85.7%）で低く、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の発現割合は同程度であった（M2.7.4.2.1.2.1）。両投与群共に、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象が多く認められ、発現割合はプラセボ群（47.5%）と比較してペグセタコプラン群（55.6%）でやや高かった。プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で多く認められた有害事象（ペグセタコプラン群で発現割合が 10%以上）は、発熱（ペグセタコプラン群 19.0%、プラセボ群 11.5%、以下同順）、インフルエンザ（11.1%、4.9%）、及び上咽頭炎（17.5%、11.5%）であった。その他に注目すべき差は認められなかった。

日本人被験者で認められた有害事象は、無作為化投与期間のペグセタコプラン群で発熱及び悪心が各 2 件、視力障害及び筋肉痛が各 1 件であり、プラセボ群で上咽頭炎が 2 件、皮膚乾燥、穿刺部位疼痛、及びインフルエンザが各 1 件であった。

二重盲検プラセボ対照試験である APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間の安全性データに基づき副作用を特定した。発現割合及び生物学的妥当性に基づき、プラセボ投与と比較してペグセタコプラン投与でより多く認められた有害事象を、潜在的な副作用として評価した。因果関係及び重篤度に関わらず、全ての事象を検討した。PT、SOC 及び高位語（HLT）を含む ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の分類を適用し、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「過敏症（狭域）」も用いた。

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間の安全性データについて、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者にペグセタコプランを投与したときの副作用として、発熱（PT）及び注入部位反応（HLT の注入部位反応及び注射部位反応に該当）を検討した。

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間の発熱の発現割合は、プラセボ群（11.5%）と比較してペグセタコプラン群（19.0%）で高く、重篤な有害事象である発熱 1 件については、再投与後の再発が認められたことから治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係が関連ありと判断されたため、発熱は C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者における副作用と考えられた。APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間に重篤な有害事象と判断された発熱は、ペグセタコプラン群の日本人被験者に認められた。本事象の重症度は重度で、ペグセタコプランの用量を変更することなく消失した。本被験者には、スクリーニング期間及び無作為化投与期間に発熱が合計 3 件認められた。治験薬投与開始の約 1 ヵ月前のスクリーニング期間に、軽度の発熱が認められ、

同日に消失した。無作為化投与期間の治験薬の初回投与日に 1 回目の発熱が認められ、重度で重篤な有害事象として報告された。1 回目の発熱の発現日から 1 週間後に、2 回目の発熱が認められた。2 回目の発熱は中等度、非重篤で、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断され、治験薬の用量を変更することなく消失した。その後の治験薬投与期間に、さらなる発熱は認められなかった。

注入部位反応（注射部位反応として分類された事象も含む）は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対するペグセタコプラン治療に伴って多くみられる又は非常に多くみられる副作用と考えられている。APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間の注入部位反応に該当する有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であったが（ペグセタコプラン群 25.4%、プラセボ群 23.0%、M2.7.4.2.1.8.5.1）、注入部位反応はペグセタコプランの注入に伴う既知の反応であり、10 mL を超える用量を皮下注入する薬剤で予測される反応として医学的妥当性があることから、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者における副作用と考えられた。日本人被験者では、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間にプラセボ群で注入手技と関連ありと判断された有害事象が 1 件（穿刺部位疼痛）認められ、ペグセタコプラン群では認められなかった。非盲検投与期間に、プラセボ投与からペグセタコプラン投与に切り替えた日本人被験者 1 例で、注射部位反応に該当する有害事象として注入部位紅斑が 54 件、注入部位そう痒感が 48 件認められた。いずれの事象も軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、ペグセタコプランの用量を変更することなく消失した。

2.5.5.2 重篤な有害事象

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間の重篤な有害事象の発現割合は、ペグセタコプラン群（9.5%、9 件）及びプラセボ群（9.8%、10 件）で同程度であった（M2.7.4.2.1.6.1）。SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の発現割合は、ペグセタコプラン群でいずれも 5%未満であった。APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間の重篤な有害事象は、ペグセタコプラン群の発熱 1 件を除き、いずれも投与群に関わらず治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。ペグセタコプラン群の発熱 1 件は日本人被験者で認められ、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係が関連ありと判断された。本事象は、ペグセタコプランの用量を変更することなく消失した。APL2-C3G-310 試験の日本人被験者で、その他に重篤な有害事象は認められなかった。

腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体で、ペグセタコプランの投与を受けた被験者では重篤な有害事象が 51 件認められた。APL2-C3G-310 試験の全試験期間では、重篤な有害事象が 14 例に 31 件認められ、無作為化投与期間（ペグセタコプラン群）に 9 件、非盲検投与期間に 22 件発現した。APL2-C3G-310 試験で認められた重篤な有害事象は、無作為化投与期間に認められた発熱 1 件に加え、非盲検投与期間に認められた帯状疱疹性髄膜脳炎 1 件が、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係を関連ありと判断された。APL2-C3G-310 試験で認められたその他の重篤な有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係を関連なしと判断され

た。APL2-C3G-314 試験では、重篤な有害事象が 2 件認められ、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。APL2-C3G-204 試験では、重篤な有害事象が 17 件認められ、そのうち 7 件が治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断された。APL2-201 試験では、Part B の C3G コホートで重篤な有害事象が 2 件（発熱及び急性腎障害）認められ、治験責任医師により発熱と治験薬との因果関係は関連あり、急性腎障害と治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

2.5.5.3 死亡

APL2-C3G-310 試験で 1 例が死亡した（M2.7.4.2.1.5）。APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験で死亡した被験者はいなかった。APL2-C3G-310 試験の日本人被験者で死亡は認められなかった。

APL2-C3G-310 試験の 1 例は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）肺炎による呼吸不全のため死亡した。ペグセタコプラン群の 6[redacted] 歳の被験者であり、慢性閉塞性肺疾患、肥満及び糖尿病の既往歴を有していた。治験責任医師及び治験依頼者は、慢性閉塞性肺疾患、肥満、糖尿病、及び免疫抑制剤の使用といった交絡因子が COVID-19 肺炎の発現及びその後の呼吸不全を引き起こした可能性があるため、重篤な有害事象（COVID-19 肺炎及び呼吸不全）とペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断した。

2.5.5.4 その他の重要な有害事象

他の適応症におけるペグセタコプランの既知の安全性プロファイルに基づき、腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体で、重度又は重篤な感染症、重度又は重篤な急性腎障害、過敏症、及び血小板減少症に関連する有害事象を特に評価した。

2.5.5.4.1 重度又は重篤な感染症

補体 AP を阻害するペグセタコプランの作用機序に基づき、莢膜形成細菌による感染症のリスクが上昇する可能性がある。このため、すべての被験者が治験薬の投与前に肺炎球菌、髄膜炎菌、及びインフルエンザ菌に対するワクチンを受けることとした。被験者は感染症のリスクについて説明を受け、発熱又は他の症状が発現した場合は受診するよう指導された。

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間で、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は、プラセボ群（47.5%）と比較してペグセタコプラン群（55.6%）でやや高かった（M2.7.4.2.1.2.1）。ペグセタコプラン群では、重度の感染症が 2 例に認められ、その他の事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係を関連ありと判断された SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象は、ペグセタコプラン群及びプラセボ群で各 7 例に認められた。重篤な感染症は、ペグセタコプラン群の 3 例及びプラセボ群の 1 例に認められた。いずれの重篤な感染症も、交絡因子として免疫抑制剤及びコルチコステロイドの併用による影響や、基礎疾患に関連した高い易感染状態による影響が考えられ、治験依頼者により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。重篤な感染症のうち 1 件は、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期

間に死亡に至った有害事象（COVID-19 肺炎による呼吸不全）であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された（2.5.5.3 項）。

長期継続試験を含む腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体で、ペグセタコプランの投与を受けた被験者に感染症又は寄生虫症に該当する重篤な有害事象が 12 件認められた（M2.7.4.2.1.8.4）。ワクチン接種及び他の予防措置にも関わらず、莢膜形成細菌（肺炎球菌）による重篤な感染症が 2 件認められたが、接種したワクチンの対象範囲外である細菌の血清型によってこれらの感染症が引き起こされたかは不明である。これら 2 件の重篤な感染症の内訳は、APL2-C3G-310 試験の非盲検投与期間の肺炎球菌性肺炎 1 件、及び APL2-C3G-204 試験の肺炎 1 件（尿検査で肺炎球菌抗原陽性）であった。いずれの事象も被験者は入院し、抗生物質による治療が必要であった。ペグセタコプランの投与を中止することなく、すべての被験者が回復した。

APL2-C3G-310 試験のペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で SOC が「感染症および寄生虫症」の重度又は重篤な有害事象は認められなかった。

腎疾患を対象とした臨床開発プログラムで、重篤又は重度の感染症又は寄生虫症が認められた被験者数は、ペグセタコプランの既知のプロファイルと一致しており、ペグセタコプランの投与を受けた C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者で、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.4.2 重度又は重篤な急性腎障害

急性腎障害は、C3G 又は一次性 IC-MPGN の初発時に発現していた可能性があり、疾患活動性の再燃によってさらなる急性腎障害が引き起こされる可能性もある。APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間では、ペグセタコプラン群で重篤な有害事象である急性腎障害が 1 件（重度）、プラセボ群で重篤な有害事象である急性腎障害が 2 件（そのうち 1 件は重度）認められた（M2.7.4.2.1.8.3）。APL2-C3G-310 試験のペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で急性腎障害の有害事象は認められなかった。

腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体で、SMQ「急性腎不全（狭域）」を用いて検索した結果、急性腎障害、腎機能障害、腎不全、又は中毒性腎症の PT に該当する重度又は重篤な有害事象が 11 例に 17 件認められた。

急性腎障害に関連する重度又は重篤な有害事象が認められた被験者のほとんどが腎移植後に疾患再発した被験者であり、移植拒絶反応を予防するため高用量の免疫抑制剤を併用していた。免疫抑制剤は腎毒性の可能性があり、治療域が狭く、PK にばらつきがあり、薬物相互作用に対する感受性が高いことが知られており、定期的な治療薬物モニタリングの対象である。ほとんどの事象は、投与中断することなく消失した。さらに、治療の適応疾患自体が糸球体濾過率の低下を特徴とする腎疾患であった。多くの事象は、ペグセタコプラン投与よりも、被験者の基礎疾患、併用薬又は併用療法による影響が関連している可能性が高かった。

2.5.5.4.3 過敏症

発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした臨床及び市販後データに基づき、過敏症反応及び蕁麻疹はペグセタコプランの副作用であると考えられたため、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者を対象に検討した。APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間で、SMQ（狭域の過敏症）を用いて有害事象を検索した結果、発現割合はプラセボ群（8.2%）と比較してペグセタコプラン群（12.7%）でやや高かった（M2.7.4.2.1.8.1）。重症度が中等度であった 2 件を除き、いずれの事象も非重篤で軽度であった。APL2-C3G-310 試験の非盲検投与期間での過敏症の有害事象発現割合は、全体で 17.5%であり、ペグセタコプラン投与を継続した被験者（4.9%）と比較して、プラセボ投与からペグセタコプラン投与へ切り替えた被験者（15.8%）で高かった。2 例以上に認められた過敏症の有害事象は、湿疹、アレルギー性鼻炎、注入に伴う反応、及び眼窩周囲浮腫であった。非盲検投与期間に認められたいずれの事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。APL2-C3G-310 試験のペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で過敏症の有害事象は認められなかった。

APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-314 試験では、非重篤で軽度の過敏症の有害事象が各 2 例に認められ、ペグセタコプランの投与に変更はなかった。APL2-201 試験の C3G コホートでは、非重篤で軽度の過敏症の有害事象が 8 例中 5 例（62.5%）に 6 件認められ、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。腎疾患を対象とした臨床開発プログラムで過敏症の副作用の発現に関してこれまでに得られた情報から、ペグセタコプラン投与との因果関係又は安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.4.4 血小板減少症

腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体で、PT が血小板減少症の有害事象は 3 件認められ、ペグセタコプラン投与で 2 件、プラセボ投与で 1 件であった（M2.7.4.2.1.8.2）。いずれの事象も非重篤かつ軽度であり、治験薬の用量を変更することなく消失した。腎疾患を対象とした臨床開発プログラムで血小板減少症の発現に関してこれまでに得られた情報から、ペグセタコプラン投与との因果関係又は安全性上の懸念は認められなかった。

APL2-C3G-310 試験のペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で PT が血小板減少症の有害事象は認められなかった。

2.5.5.5 臨床検査値の評価

腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体で、臨床検査パラメータのベースラインからの変化に関して、ペグセタコプランの作用機序及び臨床的有効性に関連する変化以外に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（M2.7.4.3）。

APL2-C3G-310 試験の日本人被験者で、臨床検査パラメータのベースラインからの変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.6 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

腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体で、バイタルサイン、心電図、及び身体的所見に、臨床的に意味のある又は重要な傾向は認められなかった（M2.7.4.4）。

APL2-C3G-310 試験の日本人被験者で、バイタルサイン、心電図、及び身体的所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.7 長期安全性

腎疾患を対象とした臨床開発プログラムで治験薬の投与を 6 ヵ月以上受けた被験者におけるペグセタコプランの安全性及び忍容性プロファイルは、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間の結果と一貫していた。

APL2-C3G-310 試験の日本人被験者 3 例中 2 例は、ペグセタコプランの投与を 3 ヵ月以上受けている。曝露期間の延長に伴う新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.8 特別な患者集団における安全性

2.5.5.8.1 年齢

2.5.5.8.1.1 青年期患者

C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する青年期患者におけるペグセタコプランの安全性及び忍容性プロファイルは成人患者と同様であり、年齢グループ間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（M2.7.4.5.1.1）。腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体でこれまでに得られた安全性情報から、ペグセタコプランは青年期患者（12～17 歳）における C3G 及び一次性 IC-MPGN 治療薬として十分に支持される。

2.5.5.8.1.2 高齢患者

臨床試験で年齢に関連する明らかな違いは認められなかったが、65 歳以上の被験者数が少なく、高齢者では若年者と異なる反応があるか否かを判断するには不十分である。高齢者にペグセタコプランを投与する際に特別な注意喚起の必要性を示す所見は認められていない。

2.5.5.8.2 腎移植の有無別の安全性

自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した患者でのペグセタコプランの忍容性は良好であった（M2.7.4.5.1.2）。腎移植後に疾患再発した被験者で認められたペグセタコプランの安全性プロファイルは、全体集団で認められた結果と概ね同様であったが、拒絶反応を抑制するための免疫抑制療法下にあるこの部分集団では、予想されたとおり、SOC が「腎および尿路障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象がより多く認められた。

2.5.5.8.3 腎不全患者

腎不全を有する被験者を対象としたペグセタコプランの評価については 2.5.3.1 項に示す。

2.5.5.9 抗薬物抗体の臨床的影響

各試験の免疫原性の結果の要約については M2.7.2.4.1 に示す。治験薬投与下で抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現割合は 22.6%であった（APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間）。抗ペグセタコプランペプチド抗体が発現した被験者のうち、抗ペグセタコプランペプチド NAb が発現した被験者は非常に少なかった（3.2%）。抗 PEG 抗体の発現割合は 11.3%（治験薬投与下での発現が 3.2%、増強が 8.1%）であった。C3G 及び一次性 IC-MPGN に対してペグセタコプランを投与したときの PK 及び PD に及ぼす ADA の影響を評価した詳細については M2.7.2.4.2 に示す。日本人被験者では、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間に、ペグセタコプラン群の 1 例に抗ペグセタコプランペプチド抗体が発現した。本被験者には既存の抗 PEG 抗体も認められ、治験薬投与中も抗 PEG 抗体陽性であった。プラセボ群の 1 例に抗 PEG 抗体が発現した。

3 つの臨床試験（APL2-C3G-310 試験、APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験）全体で、NAb を含む抗 PEG 抗体又は抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現状況と、血清中ペグセタコプラン濃度（曝露量）、血清中 C3 濃度（標的結合）、又は uPCR 反応（疾患バイオマーカー）との間に時間的関連を示す一貫した所見は認められなかった。ADA 陽性の被験者に認められた有害事象の結果を M2.7.4.2.1.9 に示す。

これまでに得られた結果から、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者におけるペグセタコプランの有効性及び安全性プロファイルに対し、ADA は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことが示された。

2.5.5.10 過量投与

ヒトを対象とした臨床試験で、ペグセタコプランの過量投与は認められていない。全体として、健康被験者に最高 2300 mg のペグセタコプランを単回静脈内投与したとき、ペグセタコプランは安全で、忍容性は概して良好であった。過量投与が認められた場合、必要に応じた一般的な対症療法の実施が推奨される。

2.5.5.11 薬物乱用

ペグセタコプランは中枢神経系に影響を及ぼさないため、乱用の問題が起こる可能性は低い。

2.5.5.12 離脱症状及び反跳現象

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する被験者を対象とした離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施されていない。

2.5.5.13 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

ペグセタコプランの皮下投与は、自動車運転及び機械操作に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

2.5.5.14　市販後のデータ

2021 年 5 月 14 日、ペグセタコプランは米国で Empaveli の商品名で発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する成人患者の治療薬として製造販売承認を取得し、2025 年 7 月 28 日には C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人患者及び青年期患者に対する治療薬として FDA により承認された。続いて、ペグセタコプランは EU、英国、オーストラリア、サウジアラビア、カナダ、スイス、日本、アルゼンチン、ロシア、クウェート、ブラジル、韓国、及びその他の国々で、Empaveli 又は Aspaveli［本邦ではエムパベリ（エムパベリ皮下注 1080 mg）］の商品名で発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する成人患者に対する治療薬、若しくは C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人患者及び 12 歳以上の青年期患者の治療薬として製造販売承認を取得している。20[redacted] 年 [redacted] 月時点で、本剤の販売数に基づく累積使用患者数は 1784 人（2088.93 人年）と推定される。

定期的安全性最新報告（調査単位期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、安全性参照情報に記載された推奨用法用量に従い、承認された適応症に対して使用した場合、ペグセタコプランに重要かつ新たな安全性上の問題は認められなかった（M2.7.4.6）。

2.5.5.15　安全性の検討及び結論

全体的に、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者で、ペグセタコプランの安全性及び良好な忍容性が示されている。第 3 相 APL2-C3G-310 試験で、二重盲検無作為化投与期間に 26 週間治験薬を投与してペグセタコプランとプラセボを比較した結果、両投与群の安全性の結果は同様で、有害事象又は重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者で、ペグセタコプランに関して重大な安全性上の懸念は認められなかった。

腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体の安全性データの解析結果から、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者にペグセタコプランを投与したときの副作用として発熱及び注入部位反応の 2 つが考えられた。重度又は重篤な感染症、重度又は重篤な急性腎障害、血小板減少症、及び過敏症の注目すべき有害事象について、安全性シグナルは認められなかった。C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者におけるペグセタコプランの安全性プロファイルに対し、ペグセタコプランの免疫原性による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

腎疾患を対象とした臨床開発プログラムでは、肺炎球菌による重篤な感染症が 2 例に認められた。しかし、莢膜形成細菌による感染症がペグセタコプラン投与による潜在的リスクであることは既知であり、臨床試験では適切なワクチン接種に加え、被験者にリスクについて説明し、発熱又はその他の症状が発現した場合には受診するよう指示をすることで予防措置とした。APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間に、COVID-19 肺炎による呼吸不全のため 1 例が死亡し、ペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断された。

日本人被験者ではペグセタコプランの安全性及び良好な忍容性が示され、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間に、ペグセタコプラン群の日本人被験者に重篤な有害事象である発熱が 1 件認められた。本事象は、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係を関連ありと判断され、ペグセタコプランの用量を変更することなく消失した。日本人被験者で、その他の重篤な有害事象、注目すべき有害事象、重篤な感染症は認められず、ペグセタコプランの免疫原性による臨床的に意味のある影響も認められなかった。日本人被験者を対象に安全性を評価した結果、想定外の安全性上の懸念を示す臨床的に重要な所見は認められなかった。

結論として、APL2-C3G-310 試験のプラセボ対照無作為化投与期間にペグセタコプランを投与したときの安全性の結果と、腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体での補助的な長期安全性データから、自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者に対する治療薬としてペグセタコプランを使用することの妥当性が裏付けられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

C3G 及び一次性 IC-MPGN は、補体 AP の調節異常に起因する希少な慢性腎疾患であり、C3 分解産物が腎臓内に過剰に沈着し、腎実質に炎症及び進行性の損傷を引き起こす。C3G 及び一次性 IC-MPGN の臨床経過の特徴は、腎不全に進行するリスクが高いことである。

近年、米国及び EU に加え、本邦でも補体 B 因子阻害薬が承認されたが、C3G を有する青年期患者及び一次性 IC-MPGN を有する全ての患者に対しては使用できない。したがって、多くの患者は RAASi 療法、免疫抑制剤、及び抗炎症治療による支持療法に頼らざるを得ないが、これらの治療は疾患進行を防ぐことができない。そのため、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者には、腎機能保護のために糸球体沈着物の蓄積を阻止し、疾患進行を防ぐ可能性のある効果的な疾患修飾治療に対する高いアンメットメディカルニーズがある。

2.5.6.1.1 C3G 及び一次性 IC-MPGN

C3G 及び一次性 IC-MPGN は異なるが相互に関連する腎疾患であり、補体 C3 の機能不全を伴う。いずれも慢性かつ進行性の疾患であり、最終的に腎不全を引き起こす可能性がある。C3G 患者及び一次性 IC-MPGN 患者のうちそれぞれ最大 63%及び 70%の患者が、9.7 年（観察期間の中央値）後に腎不全に至ると推定されている（Masoud 2024）。C3G 又は一次性 IC-MPGN は、青年期又は若年成人期によく発現し、発症時にはタンパク尿、血尿、浮腫、高血圧、又は腎機能障害が認められることがある。

C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者の長期予後は悪いことが多い。腎不全に進行する患者のほとんどは長期の透析が必要になり、透析開始直後は特に、生活の質への悪影響がみられ、高い死亡リスクを伴うことが知られている（Himmelfarb 2020）。腎移植を受けた患者にとっては、疾患再発

及びその後の移植片喪失のリスクが高いため、長期予後が良好であるとは限らない（Pippias 2016、Pruthi 2016、Mirioglu 2017、de Paula 2023、Tarragón 2024）。腎不全に進行する前でも、慢性腎疾患の患者は全死亡率のリスクが高いことが報告されており、eGFR が低いほどリスクが上昇し、主に心血管系疾患に起因する（Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium 2010、Webster 2017）。

したがって、疾患の原因に対処せず、疾患進行を防ぐことができない既存の支持療法では、C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者は腎機能の悪化と腎不全への進行に直面し、透析や移植が必要となって生活の質が低下し、死亡リスクが上昇する可能性が考えられる。

2.5.6.1.2 現行の治療

イプタコパン（ファビハルタ®）は、EU 及び米国に加え、本邦でも C3G を有する成人患者に特化した治療薬として唯一承認されている。しかし、C3G を有する多くの患者及び一次性 IC-MPGN を有する全ての患者に対して、腎機能保護のために糸球体沈着物の蓄積を阻止し、疾患進行を防ぐ可能性のある、効果的な疾患修飾治療に対する高いアンメットメディカルニーズが存在し続けている。

現在の治療方針は全般に支持療法であり、他の糸球体疾患の管理に用いられる治療法と同様である。これらの治療法には、タンパク尿、高血圧、高脂血症、浮腫、並びに他の糸球体及び慢性腎疾患などの症状を管理するための非特異的な措置が含まれる（Smith 2019）。

国内外の全てのガイドラインに従い、タンパク尿を呈する慢性腎疾患の患者には、RAASi が処方され、これらはタンパク尿を減少させる効果があることが示されており、慢性腎疾患に関連する高血圧にも有効である。ネフローゼ症候群の患者や支持療法にもかかわらず腎機能の悪化が継続している患者には、効果は限られるもののコルチコステロイドや MMF などの非特異的免疫抑制剤が経験的に処方されることが多いが（Noris and Remuzzi 2024）、主な疾患経過に直接的に影響を及ぼすことはない。さらに、長期的なコルチコステロイド使用による広範な有害事象はよく知られており、MMF の有害事象には易感染性の増加や下痢を含む胃腸障害が含まれる。これらの問題点や安全性リスクにもかかわらず、疾患標的療法のような立証された代替の治療法がないため、支持療法に反応しないタンパク尿を有する患者にコルチコステロイド及び MMF 治療を検討することが妥当とされている（Vivarelli 2024）。同様に、明らかな根拠がないにもかかわらず、他の治療に反応しない進行性疾患の患者に、エクリズマブの使用が検討されることがある（KDIGO 2021）。

これらの様々な治療にもかかわらず、患者は着実に腎不全に進行していくため、C3G 及び一次性 IC-MPGN の予後は不良のままである（Lu 2012、Pickering 2013、Medjeral-Thomas 2014、Okpechi 2014、Zhang 2014、Regunathan-Shenk 2019、Smith 2019、Chauvet 2022）。腎不全の治療には透析又は腎移植が行われることがあるが、いずれも罹患率及び死亡率のリスクが高いことが知られており、生活の質が損なわれ、持続可能な長期的解決策とはならない可能性がある。

したがって、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者には、過剰な C3 分解を抑制し、結果として生じる腎沈着及び腎障害を防ぐために、C3 の調節異常を標的とする疾患修飾療法に対する高いアンメットメディカルニーズがある。補体系の調節異常を標的とする基礎疾患に対する疾患修飾薬であるペグセタコプランは、このアンメットメディカルニーズに対応するために開発されており、C3G 及び一次性 IC-MPGN の治療において重要な進歩になると考えられる。標的とする作用機序と、コルチコステロイド及び MMF の併用の有無を問わず臨床プログラムで示された実質的な有効性を考慮すると、ペグセタコプランは、現在実施されている非特異的な治療に関連する重大な副作用なしに、C3G 又は一次性 IC-MPGN の成人及び 12 歳から 17 歳の青年期患者に効果的な治療をもたらすことが可能であると考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

APL2-C3G-310 試験で示されたとおり、ペグセタコプランによる治療は C3G 又は一次性 IC-MPGN の患者に臨床的に意味のあるベネフィットをもたらした。プラセボ対照無作為化投与期間に、ペグセタコプランを 26 週間投与した結果、プラセボと比較してタンパク尿が有意かつ大幅に減少した。さらに、ペグセタコプランにより腎機能が安定化し、C3 介在性腎障害の重要な組織学的マーカーである糸球体 C3c 染色が減少した。これらの効果は、年齢グループ、基礎疾患の種類、腎移植歴及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく部分集団間で一貫していた。また、APL2-C3G-310 試験の非盲検投与期間のデータにより裏付けられ、さらにペグセタコプランの治療効果は 52 週まで持続することが第 2 相試験及び長期投与試験のデータからも示されている。

近年、Kidney Health Initiative 専門家委員会は、タンパク尿、eGFR で測定される腎機能、及び組織病理学的結果に対する良好な治療効果が、補体経路を標的とした C3G 治療における有効性を示す説得力のある根拠となると結論付けた（Nester 2024）。APL2-C3G-310 試験の結果は、これら 3 つの基準を全て満たした。特に、腎臓の C3c 沈着の減少は、C3G 及び一次性 IC-MPGN の両方に共通する補体調節異常の病因となる作用を減少させるペグセタコプランの特定の標的疾患修飾作用を裏付けている。総じて、疾患活動性の複数の指標に対するペグセタコプランのこれらの良好な効果は、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び 12～17 歳の青年期患者に対するペグセタコプランの有効性及び臨床的ベネフィットの根拠となるものである。

APL2-C3G-310 試験の日本人被験者数が少ないため（ペグセタコプラン群 1 例、プラセボ群 2 例）、全体集団との比較は困難であったが、日本人被験者と全体集団との間で、有効性及び安全性に明らかな違いはなかった。

タンパク尿の減少

ペグセタコプランを投与した結果、26 週目のタンパク尿がプラセボと比較して 68.1%（95%信頼区間：57.3%～76.2%、P＜0.0001）減少し、統計学的に有意で、臨床的に重要な相対リスク減少を示した。この減少量であれば、腎不全への進行リスクの低下につながることが一貫して報告

されている（Caravaca-Fontán 2022a、Masoud 2024、Caravaca-Fontán 2025）。投与開始から 4 週後の最初の評価時点で、タンパク尿の顕著な減少が認められた。

さらに、腎臓複合評価項目（ベースラインと比較して eGFR が安定、ベースラインと比較してタンパク尿が 50%以上減少）を達成した被験者の割合は、プラセボ群（3.28%）と比較してペグセタコプラン群（49.21%）で顕著に高く、タンパク尿の減少が腎機能の低下によるものではないことが示唆されている。同様に、ベースラインと比較してタンパク尿が 50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群（4.9%）と比較してペグセタコプラン群（60.3%）で統計学的に有意に高かった。

特に、投与開始から 26 週までに、ペグセタコプラン群では被験者の 37%がタンパク尿 1 g/日未満を達成し、17%が正常範囲内（uPCR が 0.2 g/g 未満）となった。これらの結果は重要な臨床的意義を持つ。RaDaR の縦断的データ分析では、12 ヵ月でタンパク尿レベルが 0.88 g/g 未満（100 mg/mmol 未満）に達することにより、腎不全への進行率の大幅な低下につながることが示された［eGFR で調整した HR：0.13（95%信頼区間：0.03～0.56）］（Masoud 2024）。

腎機能の安定化

ペグセタコプランの投与により、26 週間に渡って eGFR の安定化が認められた。プラセボ群では、投与 26 週目の eGFR がベースラインから 7.808 mL/min/1.73 m^2（LS 平均値）減少したのに対し、ペグセタコプラン群では eGFR の減少が 1.497 mL/min/1.73 m^2 のみであった。投与 26 週目のペグセタコプラン群とプラセボ群の eGFR の LS 平均値の差は 6.312 mL/min/1.73 m^2（95%信頼区間：0.501～12.122）であった。

eGFR で腎機能を測定することは、腎疾患の重症度を定義し分類するための標準的かつ広く受け入れられている評価方法である（Levey 2022）。eGFR の進行性の低下は、C3G 及び一次性 IC-MPGN で十分に確認されており、これらの疾患の長期予後が不良であることを示している（Caravaca-Fontán 2022a、Masoud 2024）。eGFR を安定化するペグセタコプランの効果は、直接腎機能の保護につながり、腎不全の進行及び有害な結果の発生を防ぐものである。

C3c 染色の減少

ペグセタコプランの投与により、腎臓の C3c 沈着の明らかな減少が認められた。投与 26 週目の腎生検で C3c 染色カテゴリーがベースラインと比較して少なくとも 2 段階減少した被験者の割合は、プラセボ群（11.8%）と比較してペグセタコプラン群（74.3%）で非常に高かった［オッズ比：27.392（95%信頼区間：6.477～115.852）］。ペグセタコプラン群では被験者の 71.4%が投与 26 週目に染色スコア 0 を達成し、プラセボ群（8.8%）よりもはるかに高い割合であった。腎移植後に C3G 又は一次性 IC-MPGN が再発した患者を対象とした第 2 相 APL2-C3G-204 試験でも、同様の C3c 染色の減少効果が認められた。

糸球体における C3c 染色は、C3G 及び一次性 IC-MPGN 共に基礎病態生理を反映する診断上の重要な特徴である（Pickering 2013、Hou 2014）。ペグセタコプランの投与によるタンパク尿減

少及び eGFR 安定化の臨床的ベネフィットは、ペグセタコプラン投与時に認められた糸球体における C3c 沈着の疾患修飾的減少と一致しており、その結果、進行中の炎症及び関連する組織損傷を減少させる。

部分集団間で一貫したベネフィット

タンパク尿の減少、腎機能（eGFR）の安定化、及び C3c 染色の減少におけるペグセタコプランの効果は、あらかじめ定義した年齢グループ（成人又は青年期）、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後の疾患再発）、及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく重要な部分集団間で一貫していた。この一貫性により、広範な患者集団にペグセタコプランを使用することが裏付けられる。

プラセボからペグセタコプランへの投与切替群における一貫した結果

APL2-C3G-310 試験では、26 週目以降、最初にプラセボ群に無作為化された被験者は、非盲検のペグセタコプラン投与に切り替えられた。投与を切り替えた被験者には、ペグセタコプランへの投与切替え後にタンパク尿減少及び eGFR 安定化における臨床的ベネフィットが認められ、この効果はベースラインから 26 週目までペグセタコプランを投与された被験者で認められた効果と同程度であった。この一致した効果は、非盲検下ではあるものの、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対するペグセタコプランのベネフィットを裏付けるさらなる根拠である。

26 週間を超えるベネフィットの持続

APL2-C3G-310 試験で 26 週間を超えてペグセタコプランの投与を受けた被験者の解析結果及び APL2-C3G-314 試験の長期データは、ペグセタコプランの継続投与によりタンパク尿減少及び eGFR 安定化におけるベネフィットが持続することを示している。

治療効果の持続は、APL2-C3G-204 試験の 52 週間の結果からも裏付けられ、ペグセタコプランを 40～52 週間投与された被験者のほとんどで C3c 染色の改善が認められた。APL2-201 試験の C3G コホートでは、投与 156 週目まで評価可能であった被験者 5 例中 4 例で eGFR の安定化が認められた。

結論

第 3 相 APL2-C3G-310 試験の結果及び追加の補助的かつ確証的データから、自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者に対し、ペグセタコプランは臨床的に重要な disease-modifying benefits（疾患修飾療法によるベネフィット）をもたらすことが明確に示された。

KDIGO により現在推奨されている、コルチコステロイド及び MMF を含む治療戦略は経験的かつ非特異的であり、C3 調節異常及び沈着よりも下流の炎症のみを標的としている。これらの治療薬には一貫した有効性が示されておらず、重大な安全性上の懸念を伴うことが知られている。コルチコステロイドの広範な副作用は十分に確認されており、MMF には易感染性の増加や

下痢を含む胃腸障害といった既知の副作用がある。特に、同種移植片拒絶反応を防ぐため、移植患者に高用量の MMF 及びコルチコステロイドが他の免疫抑制療法との併用で投与されるが、曝露期間の延長に伴ってかなりの毒性が認められ、C3G の再発や C3G 関連の移植片喪失を防ぐことができず、その有効性の欠如をさらに拡げることになる。これらの所見並びに第 2 相及び第 3 相試験で示されたペグセタコプランの実質的な有効性を考慮すると、コルチコステロイド及び MMF の併用の有無にかかわらず、この疾患修飾薬（ペグセタコプラン）は、現在のコルチコステロイド及び免疫抑制剤の経験的な使用に代わり、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び 12～17 歳の青年期患者の治療薬としての使用が推奨される。

2.5.6.3　リスク

ペグセタコプラン（全身投与用）の安全性プロファイルは、20[redacted] 年に臨床試験で初めて使用されて以来、確立されており、2021 年に製造販売承認を取得してから 3 年以上に渡る、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者への市販後使用経験からも確認されている。C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者におけるペグセタコプランの安全性プロファイルは、評価資料 2 試験（APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験）及び参考資料 2 試験（APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験）のデータに基づき示された。

APL2-C3G-310 試験のプラセボ対照無作為化投与期間の有害事象発現割合は、ペグセタコプラン群とプラセボ群で同程度であった。いずれの投与群でも、ほとんどの有害事象は重症度が軽度又は中等度であり、重篤な有害事象発現割合は両投与群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象発現割合も両投与群で同程度であった。ペグセタコプランの投与を受けた、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者に、重要な安全性上の懸念は認められなかった。

ペグセタコプランは補体阻害剤である。他の補体阻害剤と同様、肺炎球菌、髄膜炎菌、及びインフルエンザ菌等の特に莢膜形成細菌による感染リスクが上昇する可能性がある。補体阻害剤を投与された患者で、莢膜形成細菌による生命を脅かす致死性の感染症が発現している。このリスクを軽減するため、ペグセタコプランの投与を受ける患者は、肺炎球菌、髄膜炎菌（血清型 A、B、C、W、Y）[1)]、ヘモフィルス・インフルエンザ菌（b 型）に対するワクチン接種を受けることとした。理想的には、ペグセタコプランの初回投与の少なくとも 2 週間前にワクチン接種を受けることとし、発熱又は他の症状が発現した場合には受診するよう患者に指導した。

腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体で、上記の莢膜形成細菌による重篤な感染症が 2 例認められた。これらの重篤な感染症は、APL2-C3G-310 試験の肺炎球菌性肺炎 1 件及び APL2-C3G-204 試験の肺炎 1 件（尿検査で肺炎球菌抗原陽性）であった。いずれの被験者も入院及び抗生物質による治療が必要であったが、集中治療室への入院は不要であり、ペグセタコプランの投

[1)] 血清群 B 髄膜炎菌ワクチンは、日本では承認されていない。日本では本試験に登録する被験者は髄膜炎菌血清型 A、C、W 及び Y に対する髄膜炎菌結合型ワクチンの接種を受けている必要があるが、血清群 B 髄膜炎菌ワクチンを受ける必要はない。

与を中止することなく回復した。治験責任医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された1件を除き、いずれの事象も他の交絡因子のため治験依頼者によりペグセタコプランと関連なしと判断された。全体的に、莢膜形成細菌による感染症は、未だにペグセタコプランの制御可能な潜在リスクである。

他の適応症におけるペグセタコプランの既知の安全性プロファイルに基づき、腎疾患を対象とした臨床開発プログラム全体で、重度又は重篤な感染症、発熱、注入部位反応、過敏症、重度又は重篤な急性腎障害、及び血小板減少症に関連する有害事象を特に評価した（2.5.5.1.2.1 項及び2.5.5.4 項）。その結果、自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者で新たな安全性シグナルは認められなかった。

発熱は、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間で有害事象発現割合がプラセボ群（11.5%）と比較してペグセタコプラン群（19.0%）で高かったことから、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者における副作用と考えられた（2.5.5.1.2.1 項）。

注入部位反応は、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間で有害事象発現割合が両投与群で同程度であったが、ペグセタコプランの注入に伴う既知の反応であり、10 mL を超える用量の皮下注入に伴う反応として医学的妥当性があることから、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者における副作用と考えられた（2.5.5.1.2.1 項）。

全体的に、ペグセタコプランは、自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者において安全かつ忍容性が良好であることが示されている。腎疾患を対象とした臨床開発プログラムで、発熱及び注入部位反応の副作用以外に安全性上の懸念は認められていない。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

近年、C3G を有する成人患者に対して補体 B 因子阻害薬が承認されたが、C3G を有する多くの患者及び一次性 IC-MPGN を有する全ての患者に対しては、効果的な治療薬に対する高いアンメットニーズが存在し続けている。現在の治療方針は、患者のサポートと疾患症状の管理を目的とした他の糸球体疾患に使用される非特異的な治療法で構成されている。重度又は進行性疾患を有する患者に対する非特異的免疫抑制剤、MMF、及びエクリズマブによる治療によるベネフィットは限定的で、疾患進行を防ぐものではない。ペグセタコプランは、進行性の腎障害の原因となる病理生理学的な補体系の調節異常の抑制を標的とした疾患修飾療法により、treatment gap（治療の必要性と現実のずれ）を埋めることが期待される。

利用可能な臨床データから、自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した C3G 及び一次性 ICMPGN を有する成人及び青年期患者に対する治療薬として、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されており、ペグセタコプランの承認を支持している。評価資料である APL2-C3G-310 試験の結果から、ペグセタコプランは、これらの疾患を有する患者に対して、disease-modifying clinical benefits（疾患修飾療法による臨床ベネフィット）をもたらし、その効果の持続

期間は 26 週間を超える。ペグセタコプランによる治療でタンパク尿が減少し、腎機能が安定化し、C3c の糸球体沈着が減少する。したがって、ペグセタコプランは疾患の進行を遅らせ、罹患した腎臓での補体調節異常の病理生理学的作用を改善させる可能性がある。

ペグセタコプランは、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者に対して、許容可能な安全性プロファイルを有することが示されており、新たな重大な安全性上の懸念は認められていない。臨床試験で報告された有害事象は全般に軽度から中等度であり、承認されている他の適応症でのペグセタコプランの既知の安全性プロファイルと一致している。発熱及び注入部位反応は、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者における副作用と考えられるが、通常の治療により管理することが可能である。莢膜形成細菌による重篤な感染症は補体阻害剤の既知の潜在的リスクであるが、ワクチン接種及び患者の認識によって軽減できる。腎疾患を対象とした臨床開発プログラムで、莢膜形成細菌による重篤な感染症はまれであった。

結論として、プラセボ対照及び長期臨床試験のデータ、持続的かつ実質的な臨床効果、標的化された疾患修飾作用機序、及び許容可能な安全性プロファイルを総じて考慮すると、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び 12～17 歳の青年期患者に対するペグセタコプランのベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、本剤を医療現場へ提供することの臨床的な意義は高いと考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

Barbour TD, Pickering MC, Terence Cook H. Dense deposit disease and C3 glomerulopathy. Semin Nephrol. 2013a;33(6):493-507.

Barbour TD, Pickering MC, Terence Cook H. Recent insights into C3 glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant. 2013b;28(7):1685-93.

Bernardes TP, Mastroianni-Kirsztajn G. Membranoproliferative glomerulonephritis: current histopathological classification, clinical profile, and kidney outcomes. J Bras Nefrol. 2023;45(1):45-50.

Bomback AS, Daina E, Remuzzi G, Kanellis J, Kavanagh D, Pickering MC, et al. Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Kidney Transplant Recipients With Recurrent Complement 3 Glomerulopathy or Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. Kidney Int Rep. 2024a;10(1):87-98.

Bomback AS, Herlitz LC, Kedia PP, Petersen J, Yue H, Lafayette RA. Safety and Efficacy of Avacopan in Patients with Complement 3 Glomerulopathy: Randomized, Double-Blind Clinical Trial. J Am Soc Nephrol epub. 2024b.

Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. Kidney Int. 2018;93(4):977-85.

Caliskan Y, Safak S, Oto OA, Velioglu A, Yelken B, Mirioglu S, et al. Propensity score-matched analysis of long-term outcomes for living kidney donation in alternative complement pathway diseases: a pilot study. J Nephrol. 2023;36(4):979-86.

Caliskan Y, Torun ES, Tiryaki TO, Oruc A, Ozluk Y, Akgul SU, et al. Immunosuppressive Treatment in C3 Glomerulopathy: Is it Really Effective? Am J Nephrol. 2017;46(2):96-107.

Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. Am J Med. 1983;74(2):175-92.

Caravaca-Fontán F, Cavero T, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, et al. Clinical Profiles and Patterns of Kidney Disease Progression in C3 Glomerulopathy. Kidney360. 2023;4(5):659-72.

Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, Marco H, et al. Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant. 2022a;37(7):1270-80.

Caravaca-Fontán F, Rivero M, Cavero T, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, et al. Development and validation of a nomogram to predict kidney survival at baseline in patients with C3 glomerulopathy. Clin Kidney J. 2022b;15(9):1737-46.

Caravaca-Fontán F, Toledo-Rojas R, Huerta A, Pérez-Canga JL, Martínez-Miguel P, Miquel R, et al. Comparative Analysis of Proteinuria and Longitudinal Outcomes in Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy (in press). Kidney Int Rep. 2025.

Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Alonso M, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, et al. Validation of a Histologic Scoring Index for C3 Glomerulopathy. Am J Kidney Dis. 2021a;77(5):684-95.e1.

Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Caravaca F, Praga M. Contribution of a histologic index to the prognostic information of C3 glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant. 2021b;36(11):2148-50.

Chauvet S, Hauer JJ, Petitprez F, Rabant M, Martins PV, Baudouin V, et al. Results from a nationwide retrospective cohort measure the impact of C3 and soluble C5b-9 levels on kidney outcomes in C3 glomerulopathy. Kidney Int. 2022;102(4):904-16.

Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375(9731):2073-81.

Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol. 2015;11(1):14-22.

Cook HT, Pickering MC. Clusters Not Classifications: Making Sense of Complement-Mediated Kidney Injury. J Am Soc Nephrol. 2018;29(1):9-12.

Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. Br J Clin Pharmacol. 2013;76(4):516-23.

de Paula LC, Mazzali M, de Sousa MV. Recurrent Membranoproliferative Glomerulonephritis After Kidney Transplantation: Risk Factors and Impact on Graft Survival. Ann Transplant. 2023;28:e940502.

Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël L-H, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. Nat Rev Nephrol. 2010;6(8):494-9.

Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. Kidney Int. 2020;98(5):1135-48.

Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, Delmas Y, Dixon BP, Gale DP, et al. Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. N Engl J Med. 2025;393(22):2210-20.

García-de la Puente S, Orozco-Loza IL, Zaltzman-Girshevich S, de Leon Bojorge B. Prognostic factors in children with membranoproliferative glomerulonephritis type I. Pediatr Nephrol. 2008;23(6):929-35.

Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Aeddula NR, et al. Treatment of C3 Glomerulopathy in Adult Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. Med Sci (Basel). 2020;8(4):44.

Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. Nat Rev Nephrol. 2020;16(10):573-85.

Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. Kidney Int. 2014;85(2):450-6.

Hou J, Ren KYM, Haas M. C3 Glomerulopathy: A Review with Emphasis on Ultrastructural Features. Glomerular Dis. 2022;2(3):107-20.

Huang Z, Wen Q, Zhou S-F, Yu X-Q. Differential chemokine expression in tubular cells in response to urinary proteins from patients with nephrotic syndrome. Cytokine. 2008;42(2):222-33.

Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, Piras R, Valoti E, Mele C, et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol. 2018;29(1):283-94.

Iatropoulos P, Noris M, Mele C, Piras R, Valoti E, Bresin E, et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. Mol Immunol. 2016;71:131-42.

Ito N, Ohashi R, Nagata M. C3 glomerulopathy and current dilemmas. Clin Exp Nephrol. 2017;21(4):541-51.

Kavanagh D, Bomback AS, Vivarelli M, Nester CM, Remuzzi G, Zhao M-H, et al. Efficacy and safety of iptacopan in patients with C3 glomerulopathy: results from the Phase 3 APPEAR-C3G trial. Nephrology Dialysis Transplantation. 2024;39(Suppl 1).

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1-S276.

Kelleher C, Kocinsky H. Novel Complement Therapeutics in Development as Potential Treatment for Renal Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2020;27(2):95-103.

Kim PY, Shoghi A, Fananapazir G. Renal Transplantation: Immediate and Late Complications. Radiol Clin North Am. 2023;61(5):809-20.

Kirpalani A, Jawa N, Smoyer WE, Licht C; Midwest Pediatric Nephrology Consortium. Long-Term Outcomes of C3 Glomerulopathy and Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis in Children. Kidney Int Rep. 2020;5(12):2313-24.

Kovala M, Seppälä M, Wojnicki M, Honkanen E, Meri S, Kaartinen K, et al. Unsupervised Clustering of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy Patients Discovers Distinct Patient Groups unlike the Current Classification. Nephron. 2024;148(11-12):734-43.

Laurens W, Deleersnijder D, Dendooven A, Lerut E, De Vriese AS, Dejagere T, et al. Epidemiology of native kidney disease in Flanders: results from the FCGG kidney biopsy registry. Clin Kidney J. 2022;15(7):1361-72.

Levey AS, Grams ME, Inker LA. Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2022;386(22):2120-8.

Lloyd IE, Gallan A, Huston HK, Raphael KL, Miller DV, Revelo MP, et al. C3 glomerulopathy in adults: a distinct patient subset showing frequent association with monoclonal gammopathy and poor renal outcome. Clin Kidney J. 2016;9(6):794-9.

Lomax-Browne HJ, Medjeral-Thomas NR, Barbour SJ, Gisby J, Han H, Bomback AS, et al. Association of Histologic Parameters with Outcome in C3 Glomerulopathy and Idiopathic Immunoglobulin-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(7):994-1007.

Lu D-F, Moon M, Lanning LD, McCarthy AM, Smith RJH. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease. Pediatr Nephrol. 2012;27(5):773-81.

Marinozzi M-C, Chauvet S, Le Quintrec M, Mignotet M, Petitprez F, Legendre C, et al. C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. Kidney Int. 2017;92(5):1232-41.

Martín B, Smith RJH. C3 Glomerulopathy. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 2018;1993-2025.

Masoud S, Wong K, Pitcher D, Downward L, Proudfoot C, Webb NJA, et al. Quantifying association of early proteinuria and eGFR changes with long-term kidney failure hazard in C3G and IC-MPGN. medRxiv: 2024.2002.2003.24301605.

Mastrangelo A, Serafinelli J, Giani M, Montini G. Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. Front Pediatr. 2020;8:205.

Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(1):46-53.

Mirioglu S, Caliskan Y, Goksoy Y, Gulcicek S, Ozluk Y, Sarihan I, et al. Recurrent and de novo glomerulonephritis following renal transplantation: higher rates of rejection and lower graft survival. Int Urol Nephrol. 2017;49(12):2265-72.

Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, Nagata M, Yokoyama H, Sato H, et al. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. Clin Exp Nephrol. 2018;22(4):797-807.

Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(1):22-32.

Nester C, Appel GB, Bomback AS, Bouman KP, Cook HT, Daina E, et al. Clinical Outcomes of Patients with C3G or IC-MPGN Treated with the Factor D Inhibitor Danicopan: Final Results from Two Phase 2 Studies. Am J Nephrol. 2022;53(10):687-700.

Nester C, Decker DA, Meier M, Aslam S, Bomback AS, Caravaca-Fontán F, et al. Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19(9):1201-8.

Noris M, Daina E, Remuzzi G. Membranoproliferative glomerulonephritis: no longer the same disease and may need very different treatment. Nephrol Dial Transplant. 2023;38(2):283-90.

Noris M, Donadelli R, Remuzzi G. Autoimmune abnormalities of the alternative complement pathway in membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. Pediatr Nephrol. 2019;34(8):1311-23.

Noris M, Remuzzi G. C3G and Ig-MPGN-treatment standard. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(2):202-14.

Norville K, Stephen J, Mead-Harvey C, Corey R, Votruba C. Evaluation of Eculizumab Use in Renal Transplant Recipients. Prog Transplant. 2023;33(2):162-7.

O'Keeffe H, Storrar J, Ramakrishna C, Metaoy S, Chrysochou C, Chinnadurai R, et al. Membranoproliferative Glomerulonephritis over 20 Years at a Tertiary Referral Center in the UK. Glomerular Dis. 2024;4(1):159-66.

Okpechi IG, Dlamini TA, Duffield M, Rayner BL, Moturi G, Swanepoel CR. Outcome of patients with primary immune-complex type mesangiocapillary glomerulonephritis (MCGN) in Cape Town South Africa. PLoS One. 2014;9(11):e113302.

Pană N, Ștefan G, Stancu S, Zugravu A, Ciurea O, Petre N, et al. Clinicopathological Characteristics and Disease Chronicity in Glomerular Diseases: A Decade-Long Study at Romania's Largest Kidney Biopsy Reference Center. Biomedicines. 2024;12(6):1143.

Patry C, Webb NJA, Meier M, Pape L, Fichtner A, Höcker B, et al. Kidney Transplantation in Children and Adolescents With C3 Glomerulopathy or Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis: An International Survey of Current Practice. Paediatr Transplant. 2025;29(2):e70048.

Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. Kidney Int. 2013;84(6):1079-89.

Pippias M, Stel VS, Aresté-Fosalba N, Couchoud C, Fernandez-Fresnedo G, Finne P, et al. Long-term Kidney Transplant Outcomes in Primary Glomerulonephritis: Analysis From the ERA-EDTA Registry. Transplantation. 2016;100(9):1955-62.

Pruthi R, McClure M, Casula A, Roderick PJ, Fogarty D, Harber M, et al. Long-term graft outcomes and patient survival are lower posttransplant in patients with a primary renal diagnosis of glomerulonephritis. Kidney Int. 2016;89(4):918-26.

Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. Mayo Clin Proc. 2018a;93(8):991-1008.

Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. Kidney Int. 2018b;94(1):178-86.

Regunathan-Shenk R, Avasare RS, Ahn W, Canetta PA, Cohen DJ, Appel GB, et al. Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series. Am J Kidney Dis. 2019;73(3):316-23.

Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2005;99:S57-65.

Servais A, Noël L-H, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey M-A, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. Kidney Int. 2012;82(4):454-64.

Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. Semin Nephrol. 2011;31(4):341-8.

Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. N Engl J Med. 2012b;366(12):1119-31.

Sethi S, Nester CM, Smith RJH. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. Kidney Int. 2012a;81(5):434-41.

Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. Front Med (Lausanne). 2021;8:645187.

Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. Nat Rev Nephrol. 2019;15(3):129-43.

Tarragón B, Peleg Y, Jagannathan G, Sekulic M, Chang J-H, Cohen DJ, et al. C3 Glomerulopathy Recurs Early after Kidney Transplantation in Serial Biopsies Performed within the First 2 Years after Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19(8):1005-15.

Thompson A, Carroll K, Inker LA, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(3):469-81.

Vivarelli M, Barratt J, Beck LH Jr, Fakhouri F, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, et al. The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2024;106(3):369-91.

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet. 2017;389(10075):1238-52.

Wong K, Pitcher D, Braddon F, Downward L, Steenkamp R, Annear N, et al. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. Lancet. 2024;403(10433):1279-89.

Zhang Y, Nester CM, Martin B, Skjoedt M-O, Meyer NC, Shao D, et al. Defining the complement biomarker profile of C3 glomerulopathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(11):1876-82.

小児慢性特定疾病情報センター、膜性増殖性糸球体腎炎、2014、https://www.shouman.jp/disease/details/02_02_010/

日本腎臓学会、エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020、東京医学社、2020

水野正司、膜性増殖性糸球体腎炎/C3 腎症、腎と透析、2024;97(1):82-7

益澤尚子、膜性増殖性糸球体病変からの鑑別診断・病理診断、腎と透析、2024;97(3):317-22

難病情報センター、一次性膜性増殖性糸球体腎炎（指定難病 223）、2023、https://www.nanbyou.or.jp/entry/4423

椙本興平、北山浩嗣、深山雄大、山田昌由、中島三花、芹澤龍太郎、C3 腎症の治療戦略についての検討、日児腎誌、2023;36:21-5