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）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

2.7.2　臨床薬理試験 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　作用機序 7
2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概要 7
2.7.2.1.3　全体の要約及び結論 10
2.7.2.1.3.1　健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における臨床薬理 10
2.7.2.1.3.2　C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者における臨床薬理 11
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.2.2.1　APL2-C3G-310 試験（評価資料） 17
2.7.2.2.1.1　試験デザイン 17
2.7.2.2.1.2　薬物動態 17
2.7.2.2.1.3　薬力学（補体バイオマーカー） 18
2.7.2.2.2　APL2-C3G-204 試験（評価資料） 21
2.7.2.2.2.1　試験デザイン 21
2.7.2.2.2.2　薬物動態 21
2.7.2.2.2.3　薬力学（補体バイオマーカー） 22
2.7.2.2.3　APL2-201 試験（参考資料） 24
2.7.2.2.3.1　試験デザイン 24
2.7.2.2.3.2　薬物動態 24
2.7.2.2.3.3　薬力学（補体バイオマーカー） 25
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.2.3.1　薬物動態 26
2.7.2.3.1.1　血清中ペグセタコプラン濃度 26
2.7.2.3.1.2　母集団薬物動態 27
2.7.2.3.2　薬力学（補体バイオマーカー） 34
2.7.2.3.2.1　試験間の比較 34
2.7.2.3.2.2　日本人被験者と外国人被験者の比較 36
2.7.2.3.3　曝露-反応解析 36
2.7.2.3.4　用量調節 41
2.7.2.4　特別な試験 42
2.7.2.4.1　個々の試験の免疫原性の結果の要約 43
2.7.2.4.1.1　抗ペグセタコプランペプチド抗体反応 43
2.7.2.4.1.2　抗 PEG 抗体反応 44
2.7.2.4.2　免疫原性がペグセタコプランの薬物動態、薬力学（バイオマーカー）及び uPCR 反応に及ぼす影響 45

2.7.2.5 付録.....49

表目次

表 2.7.2-1 臨床薬理プログラムに含めた C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした臨床試験の要約 9
表 2.7.2-2 ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与後の血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度（平均値±標準偏差）-C3G コホート（APL2-201 試験）.....25
表 2.7.2-3 ペグセタコプランの週 2 回皮下投与後の血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度の試験別の要約.....35
表 2.7.2-4 ペグセタコプラン濃度及び uPCR 反応.....41
表 2.7.2-5 C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者に対するペグセタコプラン皮下投与の推奨用法・用量.....41
表 2.7.2-6 C3G 又は一次性 IC-MPGN の治療でのペグセタコプランの臨床薬理を評価する試験の要約 50
表 2.7.2-7 血清中ペグセタコプラン濃度（μg/mL）の時間推移.....55
表 2.7.2-8 日本人被験者の血清中ペグセタコプラン濃度（μg/mL）の時間推移.....61
表 2.7.2-9 APL2-C3G-310 試験で採用した青年期の用法・用量の設定に用いた最終 PK モデルの推定パラメータ 62
表 2.7.2-10 C3G 若しくは一次性 IC-MPGN、又は発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者にペグセタコプランを反復皮下投与したときの血清中ペグセタコプラン PK パラメータ（推定値） 63
表 2.7.2-11 最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値.....64
表 2.7.2-12 uPCR 最終モデルのパラメータ推定値.....66
表 2.7.2-13 APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験から得られた抗ペグセタコプランペプチド抗体の結果の要約.....68
表 2.7.2-14 APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験から得られた抗 PEG 抗体の結果の要約.....70
表 2.7.2-15 APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験から得られた抗ペグセタコプランペプチド抗体の結果を併合した要約 72
表 2.7.2-16 APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験から得られた抗 PEG 抗体の結果を併合した要約 72
表 2.7.2-17 APL2-C3G-310 試験の日本人被験者から得られた抗ペグセタコプランペプチド抗体の要約 73
表 2.7.2-18 APL2-C3G-310 試験の日本人被験者から得られた抗 PEG 抗体の要約 74

図目次

図 2.7.2-1 臨床薬理プログラムに含めた臨床試験の概要 8
図 2.7.2-2 ペグセタコプラン皮下投与後の血清中濃度（平均値±標準誤差）の時間推移-全試験期間（APL2-C3G-310 試験） 18
図 2.7.2-3 ペグセタコプラン週 2 回皮下投与後の血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9（平均値±標準誤差）のベースラインからの変化の時間推移（APL2-C3G-310 試験） 20
図 2.7.2-4 ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与後の血清中濃度（平均値±標準誤差）の時間推移（APL2-C3G-204 試験） 22
図 2.7.2-5 ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与後の血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度（平均値±標準誤差）のベースラインからの変化の時間推移（APL2-C3G-204 試験） 23
図 2.7.2-6 ペグセタコプラン 360 mg の 1 日 1 回皮下投与及び 1080 mg の週 2 回皮下投与後の血清中濃度（平均値±標準誤差）の時間推移-C3G コホート（APL2-201 試験） 25
図 2.7.2-7 標準用量を投与した青年期（12～17 歳）における 1 週間あたりの予測 C_{max}（A）及び C_{avg}（B）（成人参照範囲との比較） 28
図 2.7.2-8 母集団薬物動態解析の解析手順 30
図 2.7.2-9 ベイズ推定値に基づく共変量層（診断、年齢及び腎移植歴）別の定常状態のペグセタコプラン濃度 33
図 2.7.2-10 ベイズ推定値に基づく共変量層（診断、年齢及び腎移植歴）別の定常状態（Week 52）の uPCR のベースラインからの変化率 39
図 2.7.2-11 ベイズ推定値に基づく共変量層（ベースラインの eGFR 及びベースラインの uPCR）別の定常状態（Week 52）の uPCR のベースラインからの変化率 40
図 2.7.2-12 抗薬物抗体がペグセタコプランのクリアランスに及ぼす影響 46
図 2.7.2-13 抗ペプチド抗体及び抗 PEG 抗体が血清中 C3 濃度に及ぼす影響 47
図 2.7.2-14 抗ペプチド抗体及び抗 PEG 抗体が uPCR に対するペグセタコプランの IC_{50} に及ぼす影響 48

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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	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
$C_{avg,ss}$	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
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中薬物濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
EBE	empirical Bayesian estimates	経験ベイズ推定値
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EU	European Union	欧州連合
F1	subcutaneous bioavailability	皮下投与時のバイオアベイラビリティ
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC_{75}	75% maximal inhibitory concentration	75%阻害濃度
IC-MPGN	immune complex membranoproliferative glomerulonephritis	免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IMAX	maximum proportional treatment effect	最大比例治療効果
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
KE0	biophase compartment distribution rate constant	生体内コンパートメント分布定数
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MTT	mean transit time	平均輸送時間
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
PD	pharmacodynamic	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PopPK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
sC5b-9	soluble C5b9 complex	可溶性 C5b-9

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）
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
uPCR	urine protein-to-creatinine ratio	尿中タンパク／クレアチニン比
VC	(central) volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本概要では、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）を有する成人患者及び 12 歳以上の青年期患者（腎移植歴の有無を問わない）にペグセタコプランを投与したときの臨床薬理データを要約した。

ペグセタコプランは、本邦を含め、米国、EU 及び他の国々で既に承認されている。本剤は、2021 年 5 月 14 日に米国で Empaveli の商品名で発作性夜間ヘモグロビン尿症成人患者に対する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米国食品医薬品局により承認された。EU でも、2021 年 12 月 13 日に Aspaveli の商品名で発作性夜間ヘモグロビン尿症成人患者に対する治療薬として製造販売承認を取得した。本邦では、2023 年 3 月 27 日にエムパベリ（エムパベリ皮下注 1080 mg）の商品名で成人患者に対する発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬として製造販売承認を取得した。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の推奨用法・用量は、1080 mg の週 2 回皮下投与である。

ペグセタコプランの臨床薬理については、発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬としての承認申請を裏付ける目的で実施された、健康被験者を対象とした試験（5 試験）、腎機能障害患者を対象とした試験（1 試験）及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした試験（5 試験）の一連の臨床試験で確認されている。これらの臨床試験の結果は、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資料（M2.7.2）として既に提出している。

C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした以下の 4 つの臨床試験（評価資料 2 試験及び参考資料 2 試験）を実施した。

- 評価資料
  - APL2-C3G-310 試験：C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者（日本人を含む）を対象とした、26 週間の無作為化プラセボ対照二重盲検投与期間及び 26 週間の非盲検投与期間で構成される第 3 相試験（完了）
  - APL2-C3G-204 試験：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 相試験（継続中）
- 参考資料
  - APL2-201 試験：免疫グロブリン A（IgA）腎症、ループス腎炎、一次性膜性腎症又は C3G 患者を対象とした第 2 相試験（完了）
  - APL2-C3G-314 試験：APL2-C3G-310 試験の継続試験である C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした第 3 相試験（継続中）

これらの臨床試験は、APL2-C3G-314 試験（継続中）を除いて、健康被験者及び腎機能障害患者を対象とした過去の試験と共に、C3G 又は一次性 IC-MPGN を適応症とする臨床薬理プログラムを裏付けるものである。

本邦では、APL2-C3G-310 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、並びに薬物動態（PK）（内因性要因）及び診断基準等（外因性要因）に海外と違いはないことから、日本人も APL2-C3G-310 試験に参加した。

本概要では、以下の各項目の概要を示し、ペグセタコプランの臨床薬理の特徴を要約する。

- 申請する作用機序（2.7.2.1.1 項）
- 臨床薬理試験の概要（2.7.2.1.2 項）
- 臨床薬理の要約及び結論（2.7.2.1.3 項）
- C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした臨床試験結果（2.7.2.2 項）
- 全試験を通しての結果の比較（2.7.2.3 項）
- 免疫原性データの要約（2.7.2.4 項）

2.7.2.1.1 作用機序

ペグセタコプランはポリエチレングリコール（PEG）化ペプチドで、補体 C3 タンパク質及びその活性化断片 C3b に結合し、C3 の開裂及び補体活性化の下流エフェクターの生成を阻害する。

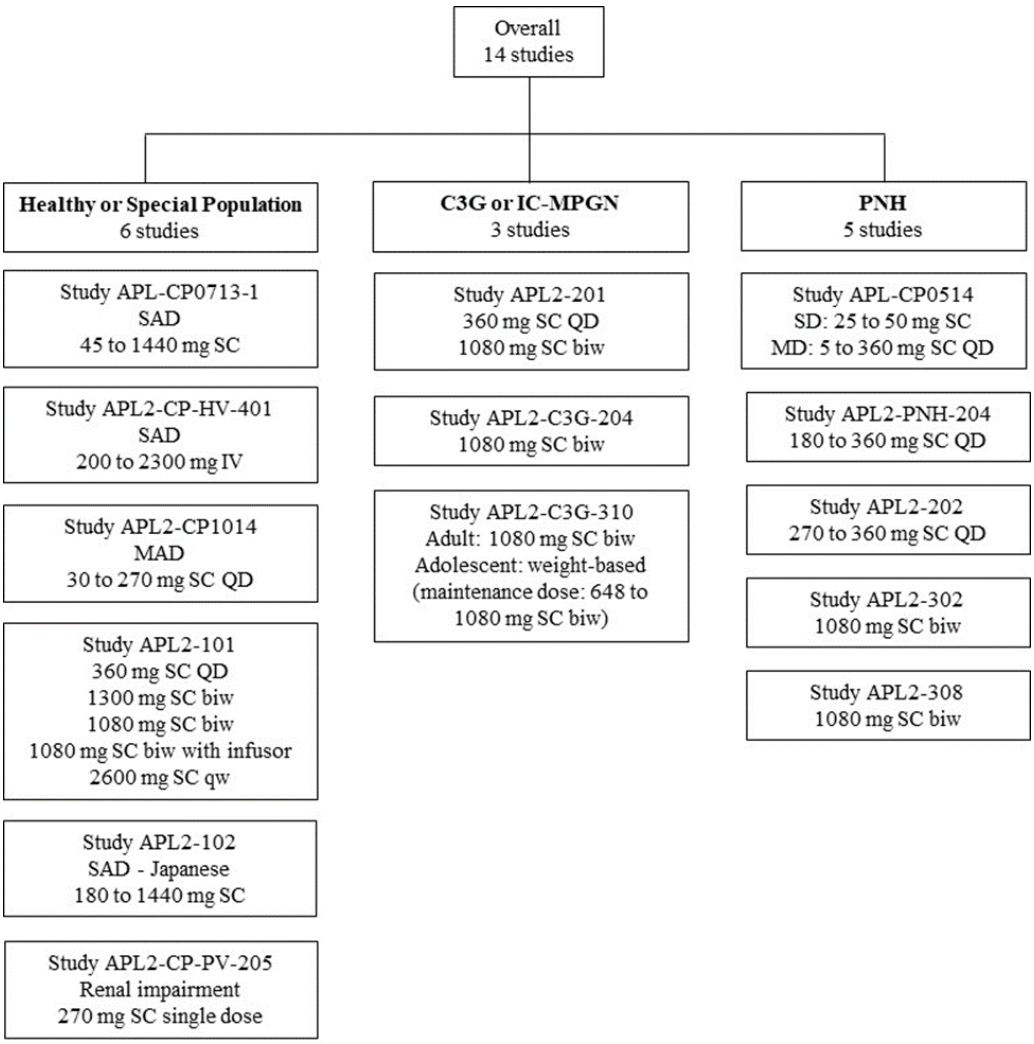
C3G 及び一次性 IC-MPGN では、補体調節の異常と過剰な活性化により糸球体に C3 分解産物が沈着し、結果としてタンパク尿及び／又は糸球体濾過率が低下する。ペグセタコプランは、C3 及び C3b の両方を標的とすることで、全ての補体活性化経路（古典経路、レクチン経路及び第二経路）を阻害する。さらに、ペグセタコプランは C3 転換酵素及び C5 転換酵素の成分である C3b を阻害することで C5 転換活性も阻害し、C5b 及び C5a の形成を防ぐ。これらの作用機序により、ペグセタコプランは C3c の糸球体への沈着を防ぎ、炎症を解消し既存の沈着物を減少させることで、腎回復を促す（Fakhouri 2025）。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

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資料（M2.7.2）として既に提出した臨床薬理試験の結果の要約を 2.7.2.1.3.1 項に示す。C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした臨床薬理試験の結果の要約を 2.7.2.2 項に示す。また、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実施した母集団薬物動態（PopPK）／薬力学（PD）モデルについて、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした臨床試験結果を含めて更新した（2.7.2.3.1.2 項）。

臨床薬理プログラムに含めた臨床試験の概要を図 2.7.2-1 に示す。PK 及び PD 検体の採取時間を含む試験デザインの要約を表 2.7.2-6 に示す。

図 2.7.2-1　臨床薬理プログラムに含めた臨床試験の概要



Abbreviations: biw = twice weekly; C3G = C3 glomerulopathy; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; IV = intravenous; MAD = multiple ascending dose; MD = multiple dose; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; qd = once daily; qw = once weekly; SAD = single ascending dose; SC = subcutaneous; SD = single dose.
注：APL2-C3G-314 試験（APL2-C3G-310 試験の長期継続試験）は継続中であり、本試験の薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体の解析結果は本申請に含まれない。
APL2-C3G-314 試験を除く全ての試験を母集団薬物動態／薬力学解析に含めた。

本申請のための臨床薬理プログラムに含めた、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした臨床試験 3 試験の試験デザインの要約を表 2.7.2-1 に示す。これらの 3 試験のうち、APL2-C3G-310 試験のみに日本人被験者 3 例（ペグセタコプラン群 1 例、プラセボ群 2 例）が組み入れられた。

表 2.7.2-1　臨床薬理プログラムに含めた C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした臨床試験の要約

進捗状況（添付資料番号）	試験の説明	被験者数［男性/女性（%）］	年齢の平均値（範囲）	用法及び用量
APL2-C3G-310 試験 二重盲検無作為化投与期：26 週間（APL2-C3G-310 試験 Week 26 CSR） 非盲検投与期：26 週間（APL2-C3G-310 試験 Week 52 CSR） 完了 （Week 26：M5.3.5.1.2-1、Week 52：M5.3.5.1.2-2）	C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者を対象に、ペグセタコプランの有効性、安全性、PK、PD 及び免疫原性をプラセボと比較して評価する （日本人被験者を含む）	ペグセタコプラン群：63 例［男性 26 例（41.3%）／女性 37 例（58.7%）］ プラセボ群：61 例［男性 28 例（45.9%）／女性 33 例（54.1%）］	ペグセタコプラン群：28.2（12-62）歳 プラセボ群：23.6（12-74）歳	成人及び体重 50 kg 以上の青年期被験者：開始用量及び 2 回目の用量として 1080 mg を皮下投与し、その後 1080 mg を週 2 回皮下投与（52 週間） 体重 35～50 kg 未満の青年期被験者：開始用量を 648 mg、2 回目の用量を 810 mg として皮下投与し、その後 810 mg を週 2 回皮下投与（52 週間） 体重 30～35 kg 未満の青年期被験者：開始用量及び 2 回目の用量を 540 mg として皮下投与し、その後 648 mg を週 2 回皮下投与（52 週間）
APL2-C3G-204 試験 Part A：52 週間（12 週間の無作為化投与期及び 40 週間の非比較期） 完了 Part B：長期継続期 継続中 （Part A：M5.3.5.1.1-1、Part B：M5.3.5.1.1-2）	C3G 又は一次性 IC-MPGN の移植後再発被験者を対象に、ペグセタコプランの有効性、安全性、PK、PD 及び免疫原性を評価する	13 例［男性 7 例（53.8%）／女性 6 例（46.2%）］	40.8（20-69）歳	Part A： 1080 mg を週 2 回皮下投与（52 週間） Part B： 1080 mg を週 2 回皮下投与
APL2-201 試験 Part A（コア期）及び Part B（長期継続期） 完了 （Part A：M5.3.5.2.1-1、Part B：M5.3.5.2.1-2）	補体介在性腎症（IgAN、LN、PMN 及び C3G）を有する被験者を対象に、ペグセタコプランの有効性、安全性、PK、PD 及び免疫原性を評価する	Part A：21 例 IgAN：6 例［男性 5 例（83.3%）／女性 1 例（16.7%）］ LN：2 例［男性 2 例（100%）］ PMN：5 例［男性 4 例（80%）／女性 1 例（20%）］ C3G：8 例［男性 3 例（37.5%）／女性 5 例（62.5%）］ Part B：12 例 IgAN：4 例［男性 4	Part A： IgAN：45.2（25-63）歳 LN：44.5（3[redacted]歳, 5[redacted]歳） PMN：62.2（53-70）歳 C3G：22.5（17-43）歳 Part B： IgAN： 46.8（25-63）歳 C3G： 23.3（17-43）歳	Part A： 360 mg を 1 日 1 回皮下投与（48 週間）、又は Week 24 以降 1080 mg を週 2 回皮下投与 Part B： 1080 mg を週 2 回皮下投与

進捗状況（添付資料番号）	試験の説明	被験者数［男性/女性（%）］	年齢の平均値（範囲）	用法及び用量
		例（100%）］ LN：1 例［（男性 1 例（100%）］ C3G：7 例［男性 3 例（42.9%）／女性 4 例（57.1%）］		

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; C3G = C3 glomerulopathy; CSR = clinical study report; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; IgAN = immunoglobulin A nephropathy; LN = lupus nephritis; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; PMN = primary membranous nephropathy.
注：APL2-C3G-314 試験（APL2-C3G-310 試験の長期継続試験）は継続中であり、本試験の PK、PD 及び ADA の解析結果は本申請に含まれない。

2.7.2.1.3 全体の要約及び結論

2.7.2.1.3.1 健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における臨床薬理

本項では、健康被験者、腎機能障害患者、及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象に実施した臨床薬理試験の結果に基づき、ペグセタコプランの主な臨床薬理について示す。これらの臨床試験の結果は、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資料（M2.7.2）で既に提出されている。

APL2-102 試験で、日本人健康被験者にペグセタコプラン 180～1440 mg を漸増単回皮下投与したときの吸収は緩徐であり、最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値の範囲は 132～192 時間（5.5～8.0 日）であった。ペグセタコプランの曝露指標［最高血清中薬物濃度（C_{max}）、濃度–時間曲線下面積（AUC）、及び時間 0 から無限時間までの濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）］は用量に比例して増加し、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値の範囲は 210.5～245.8 時間（8.8～10.2 日）であった（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1.1.1）。

APL-CP0713-1 試験で、外国人健康被験者にペグセタコプラン 45～1440 mg を漸増単回皮下投与したときの吸収は緩徐であり、t_{max} の中央値の範囲は 108～144 時間（4.5～6.0 日）であった。ペグセタコプランの曝露指標（C_{max}、AUC 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は用量に比例して増加し、終末相の $t_{1/2}$ の幾何平均値の範囲は 193.8～234.8 時間（8.1～9.8 日）であった。APL-CP0713-1 試験で外国人健康被験者に認められた PK パラメータは、APL2-102 試験の日本人健康被験者に認められたものと同程度であった（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1.2.1、M2.7.2.3.2.1 表 2.7.2-23）。

APL-CP1014 試験で、外国人健康被験者にペグセタコプラン 30～270 mg を 1 日 1 回 28 日間反復漸増皮下投与したときのペグセタコプランの曝露指標（投与間隔の血清中 AUC 及び C_{max}）の幾何平均値はおおむね用量に比例して増加し、PK に時間依存性は認められなかった。$t_{1/2}$ の幾何平均値の範囲は 197.8～237.2 時間（8.2～9.9 日）であった。反復投与時のペグセタコプランの PK については、外国人健康被験者を対象にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与した APL2-101 試験でも確認した。これまでに得られている in vitro データから、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（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1.4.1）。

APL2-CP-PV-205 試験では、高度腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CL）が Cockcroft-Gault 式で 30 mL/min 未満と定義］を有する外国人被験者を対象にペグセタコプランの PK を評価した。その結果、腎機能障害がペグセタコプランの PK に及ぼす影響は認められず、軽度、中等度又は高度腎機能障害患者に対するペグセタコプランの用量調節は不要であることが示された（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.2.1）。

APL2-302 試験で、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する日本人及び外国人被験者にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与したとき、ペグセタコプランの曝露量は投与後 4～6 週間で定常状態に達した。無作為化投与期間にペグセタコプランを投与された被験者ではペグセタコプラン濃度は Week 16 に定常状態に達し、幾何平均値［変動係数（CV）］は 706.33 µg/mL（15.13%）であった。発作性夜間ヘモグロビン尿症成人患者にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与したときの有効 $t_{1/2}$ の中央値は 8.6 日と推定された。Week 16 のペグセタコプラン濃度に、日本人被験者と外国人被験者及び全体集団の間で顕著な違いは認められなかった（初回承認申請資料 M2.7.2.3.2.1）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する日本人及び外国人被験者を対象にペグセタコプランを単回及び反復皮下投与したいずれの試験でも、補体 C3 濃度は用量依存的に上昇した。発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者では、ペグセタコプランの増量に伴い第二経路の補体価（AH50）（AH50 アッセイで測定）の平均値がベースラインから低下した。一方で、ペグセタコプランを皮下投与したときの古典的溶血性補体経路活性（CH50）を特別なアッセイ（CH50 アッセイ）で測定したところ、いずれの用量でも意味のある影響は認められなかった。反復投与試験（APL2-302 試験）では、補体 C3 濃度は日本人被験者と全体集団の間で同程度であった（初回承認申請資料 M 2.7.2.3.3.1）。

2.7.2.1.3.2 C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者における臨床薬理

2.7.2.1.3.2.1 薬物動態

C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者にペグセタコプランを週 2 回皮下投与したとき、血清中ペグセタコプラン濃度は Week 4～8 の間に定常状態に達した。APL2-C3G-310 試験では、Week 4～26 の血清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 であり（表 2.7.2-7）、成人被験者と青年期被験者の間で定常状態の曝露量に注目すべき差は認められなかった（図 2.7.2-9）。有効血清中ペグセタコプラン濃度は、定常状態に達した後、約 1 年間にわたってほぼ安定していた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 11.2.1）。

ペグセタコプラン群に割り付けられた日本人被験者 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、ペグセタコプランの投与が 1 回未実施となったにも関わらず、Week 12 まで上昇した（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.7.1）。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（LLOQ）未満～160 µg/mL の範囲の低濃度で推移した（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）に割り付けられた日本人被験者 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（表 2.7.2-8）。

ペグセタコプランの PK は、皮下投与後の一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1 コンパートメントの構造モデルで適切に記述することができた（POP PKPD Week 52 Report）。C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する体重 70 kg の成人被験者で、ベースラインの血清中 C3 濃度が 0.7 g/L の場合、皮下投与時のバイオアベイラビリティ（F1）は 0.77、吸収速度定数（KA）は 0.0375 h^{-1}［平均輸送時間（MTT）：53.3 時間］であった。全身 CL は 0.0123 L/h（0.295 L/day）、中心コンパートメントの分布容積（VC）は 4.49 L であった。ペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの $t_{1/2}$ の中央値は、C3G を有する被験者で 10.4 日、一次性 IC-MPGN を有する被験者で 10.2 日であった。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 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に類似していた。

被験者の内因性要因及び外因性要因がペグセタコプランの PK パラメータに及ぼす影響について、これらの要因を共変量とし、モデルに基づく推定で評価した。

- CL 及び VC はいずれも体重の増加に伴い非線形に増加し、高体重ではペグセタコプランの投与量に対する予測曝露量が低くなった。この曝露量の差は、解析対象とした被験者の 90%を含む体重の範囲で臨床的に重要ではないと考えられる。
- CL 及び VC はいずれもベースラインの C3 濃度の上昇に伴い非線形に低下し、ベースラインの C3 が低濃度の場合はペグセタコプランの予測曝露量が低くなった。ベースラインの C3 濃度がペグセタコプランの曝露量に及ぼす共変量効果について、その臨床的関連性を分類するための十分なエビデンスは得られなかった。
- 併合データの解析から、年齢、性別、C3G の診断、一次性 IC-MPGN の診断、血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、血清中アルブミン、ベースラインの推算糸球体濾過量（eGFR）、及び尿中タンパク／クレアチニン比（uPCR）はペグセタコプランの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないと判断された。人種（アジア人）とペグセタコプランの曝露量との臨床的関連性を分類するための十分なエビデンスは得られなかった。

  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（初回承認申請資料 M2.7.2.3.2.3）。

- 時間経過に伴う uPCR 及び eGFR の変化は、ペグセタコプランの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないと判断された。

個々の被験者の定常状態の曝露量［経験ベイズ推定値（EBE）］は、特定の関心のある共変量層（診断：C3G 又は一次性 IC-MPGN、年齢：青年期又は成人、腎移植歴：腎移植あり又はなし）全体で一貫していた。ペグセタコプランの曝露量は、用量比例的に増加すると予測される。

C3G 及び／又は一次性 IC-MPGN の青年期患者に対する推奨用法・用量は、APL2-C3G-310 試験で当該患者集団を対象に評価した、Exposure-matching に基づく用法・用量と一致する。

- 体重 50 kg 以上：1080 mg を週 2 回皮下投与
- 体重 35～50 kg 未満：開始用量を 648 mg とし、その後 810 mg を週 2 回皮下投与
- 体重 30～35 kg 未満：開始用量及び 2 回目の用量を 540 mg とし、その後 648 mg を週 2 回皮下投与

日本人患者での推奨用法・用量については、APL2-C3G-310 試験の日本人被験者が 3 例（ペグセタコプラン群 1 例、プラセボ群 2 例）と少なくデータが限られるが、以下に示す理由から、C3G 又は一次性 IC-MPGN の日本人患者でのペグセタコプランの用量調節は不要であると判断した（2.7.2.3.4 項）。

- C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者の疾患の特徴に日本人と外国人の違いはなく、C3G 又は一次性 IC-MPGN に対する現在の治療方法は本邦と他の国々で同様である（M2.5.1.3）。
- 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のため実施した臨床試験で、日本人と外国人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で PK パラメータに意味のある差がないことが示されている（2.7.2.1.3.1 項）。
- APL2-C3G-310 試験で、C3G を有する日本人被験者のバイオマーカーの結果は、外国人被験者の結果から予測される範囲内であった（2.7.2.3.2.2 項）。

2.7.2.1.3.2.2 薬力学（補体バイオマーカー）

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の Week 26 の血清中 C3 濃度の平均値（SD）がベースラインの 62.0（47.64）mg/dL から 370.7（120.37）mg/dL（ベースラインの 6 倍）に上昇し、Week 26 の血漿中可溶性 C5b-9（sC5b-9）濃度の平均値（SD）がベースラインの 902.5（697.97）ng/mL から 290.2（248.96）ng/mL（ベースラインの 3 分の 1）に低下した。プラセボ群では、C3 濃度及び sC5b-9 濃度のベースラインからの変化はわずかであり、それぞれ 2.2%及び 3.7%であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.55.1）。非盲検投与期間及び全試験期間を対象とした PD バイオマーカーの解析結果は、無作為化投与期間の結果と一貫していた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 11.2.2）。試験を通じて得られた C3 濃度及び sC5b-9 濃度の全てのデータから、ペグセタコプランの PD 作用が Week 52 まで維持されたこ

とが示された。これらの傾向は各試験を通じて一貫しており、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。

APL2-C3G-310 試験でペグセタコプラン群に組み入れられた日本人被験者 1 例では、血清中 C3 濃度がベースライン（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 の範囲でおおむね安定した。Week 12 以降は血清中ペグセタコプラン濃度（2.7.2.1.3.2.1 項）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）に組み入れられた日本人被験者 2 例には、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。

ペグセタコプランを投与された被験者では、腎生検で C3c 染色の減少が認められ、補体経路の阻害により糸球体への C3 分解産物のさらなる沈着が防がれたことが確認された。

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。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（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.19.1.2）。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。

2.7.2.1.3.2.3 曝露-反応解析

C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期被験者にプラセボを投与したときの uPCR 反応については、線形疾患進行モデルを用いて示した。このモデルでは、典型的な疾患進行速度を 0 に固定し、この点推定値の周囲に被験者間変動を設定した（POP PKPD Week 52 Report）。

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 反応については、生物相分布を伴う inhibitory maximal effect model を用いて示した。C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者で、ベースラインの血清中アルブミンが 3.5 g/dL 及びベースラインの eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 の場合、ベースラインの uPCR（BASE）は 1600 mg/g、疾患進行速度は 0 mg/g/h であった。最大比例治療効果（IMAX）は 0.679（−67.9%）、生体内コンパートメントで最大治療効果の 50%を達成するペグセタコプラン濃度は 109 µg/mL、及び生体内コンパートメント分布定数（KE0）は 0.000572 h^{-1} であった。

被験者の内因性要因及び外因性要因が uPCR に及ぼす影響については、これらの要因を共変量とし、モデルに基づく推定で評価した。

- 性別、診断（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、ベースラインの体重、血清中アルブミン、及びベースラインの eGFR は、ペグセタコプラン投与時の uPCR 反応（ベースラインからの変化率）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと判断された。ペグセタコプラン投与時の uPCR 反応（ベースラインからの変化率）と年齢及び腎移植歴の臨床的関連性を分類するための十分なエビデンスは得られなかった。Week 52 の uPCR（絶対値）については、血清中アルブミンを除くいずれの共変量も 95%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲に含まれたため、臨床的関連性を分類するための十分なエビデンスは得られなかった。血清中アルブミンのみ、95%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲外であり、臨床的関連性を有する可能性が考えられた。Week 52 の uPCR（絶対値）への影響と、uPCR のベースラインから Week 52 までの変化率への影響に差が認められたことから、共変量がベースラインの uPCR のみに関連していることが示された。
- ベースラインの uPCR はベースラインの血清中アルブミン値と逆相関した。これは、アルブミンがタンパク尿として尿中に排泄されることで血清中アルブミン値が低下するという、アルブミンの基本的な動態に起因するものである。
- ベースラインの uPCR はベースラインの eGFR と逆相関した。これは、アルブミンがタンパク尿として尿中に排泄される量が上昇すると eGFR が低下するという、タンパク尿と eGFR の関係に起因するものである。
- Week 52 の uPCR（絶対値）の、無作為化された投与群に基づく個々の被験者の EBE は、特定の関心のある共変量層（診断：C3G 又は一次性 IC-MPGN、年齢：青年期又は成人、腎移植歴：腎移植あり又はなし）全体で一貫しており、いずれの共変量条件でもペグセタコプラン群とプラセボ群の間に明確な差が認められた。無作為化された投与群に基づく uPCR のベースラインから Week 52 までの変化率の EBE は、成人被験者と比較して青年期被験者で大きく、腎移植ありの被験者と比較して腎移植なしの被験者で大きかった。一方で、診断（C3G 又は一次性 IC-MPGN）による違いは認められなかった。
- Week 52 の uPCR（絶対値）の、無作為化された投与群及び非盲検投与群に基づく EBE に、ベースラインの eGFR、C3、AST 及び ALT による影響は認められなかった。一方で、ベースラインのタンパク尿がネフローゼの範囲（uPCR が 3 g/g 以上）であった被験者では、ネフローゼの範囲でなかった被験者と比較して Week 52 の uPCR（絶対値）が高かった。uPCR のベースラインから Week 52 までの変化率の、無作為化された投与群及び非盲検投与群に基づく EBE に、ベースラインの uPCR、eGFR、AST 及び ALT による影響は認められなかった。ベースラインの C3 濃度とはわずかな関連が認められ、Week 52 の uPCR はベースラインの C3 濃度が高い（疾患活動性が低い）被験者と比較して C3 濃度が低い（疾患活動性が高い）被験者でベースラインから大きく低下した。これらの差に臨床的意義はないと考えられ、ベースラインの eGFR、uPCR、C3、ALT 及び AST に基づくペグセタコプランの用量調節は不要であると考えられた。
- ペグセタコプランを 1080 mg 週 2 回皮下投与する用法・用量、及び青年期患者の体重に基づく用法・用量で投与したとき、血清中ペグセタコプラン濃度は uPCR の曝露-反応関係のプラ

トー付近で平均値に到達し、C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者の 95%で uPCR 反応が 75%阻害濃度（IC_{75}）を超えると予測された。

- 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（初回承認申請資料 M2.7.2.3.2.3）。

2.7.2.1.3.2.4 免疫原性

APL2-C3G-310 試験のペグセタコプラン群で、無作為化投与期間に抗ペグセタコプランペプチド抗体反応が認められた被験者の割合は 22.6%であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.56.1）。重要なこととして、抗ペグセタコプラン中和抗体（NAb）が認められた被験者の割合は低く、3.2%であった。抗 PEG 抗体が認められた被験者の割合も低く、11.3%であった。全試験期間の Week 52 の免疫原性データでは、抗ペグセタコプランペプチド抗体反応及び抗ペグセタコプラン NAb が認められた被験者の割合はそれぞれ 29.3%及び 6.5%であり、26 週間の無作為化投与期間の結果と一貫していた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.56.1a）。日本人被験者 3 例のうち、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（表 2.7.2-17、表 2.7.2-18）。

抗 PEG 抗体又は抗ペプチド免疫原性（NAb を含む）と、血清中ペグセタコプラン濃度（曝露量）、血清中 C3 濃度（標的との結合）、又は uPCR 反応（疾患バイオマーカー）との間に、時間的関連性を示す一貫したエビデンスは認められなかった（POP PKPD Week 52 Report）。

免疫原性の影響をモデルに基づき評価した結果、抗 PEG 抗体及び抗ペプチド免疫原性はいずれもペグセタコプランの CL 又は uPCR に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予測された（POP PKPD Week 52 Report）。

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（初回承認申請資料 M2.7.2.4.1.3）。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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした臨床試験 3 試験から得られた PK 及び PD の結果を要約する。APL2-C3G-310 試験は、本申請の主要な試験であり、C3G 又は一次性 IC-

MPGN の成人及び青年期患者（腎移植歴のない患者、及び移植後再発患者）を対象とした第 3 相試験であった。APL2-C3G-204 試験は、C3G 又は一次性 IC-MPGN の移植後再発患者を対象とした第 2 相試験であった。APL2-201 試験は、補体介在性腎症患者を対象にペグセタコプランの生物学的活性を評価するバスケット試験であった。これらの試験から得られた免疫原性の結果を 2.7.2.4 項に要約する。

2.7.2.2.1 APL2-C3G-310 試験（評価資料）

2.7.2.2.1.1 試験デザイン

APL2-C3G-310 試験は、完了した第 3 相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験であり、C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断された被験者にペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの安全性及び有効性を評価した。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た。本試験には日本人被験者 3 例を組み入れ、このうち 1 例をペグセタコプラン群に、2 例をプラセボ群に割り付けた。本試験は以下の 4 つの Part で構成された。

- Part 1：10 週間のスクリーニング期間
- Part 2：26 週間の無作為化投与期間
- Part 3：26 週間の非盲検投与期間（Part 2 でプラセボを投与された被験者は、Part 3 からペグセタコプランに投与切替え）
- Part 4：8 週間の追跡調査期間（長期継続試験である APL2-C3G-314 試験に参加しない被験者のみ）

26 週間の無作為化投与期間の結果を Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR に示した。非盲検投与期間及び全試験期間の最終的な結果を Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR に示した。

2.7.2.2.1.2 薬物動態

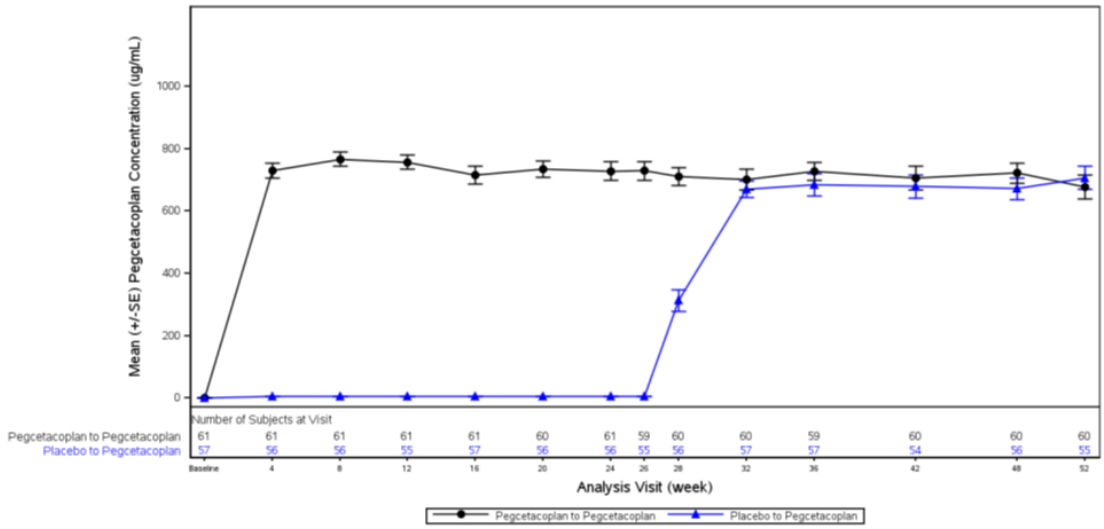
ペグセタコプランを週 2 回皮下投与したとき、血清中ペグセタコプラン濃度は Week 4～8 の間に定常状態に達した（図 2.7.2-2）。26 週間の無作為化投与期間での血清中濃度の平均値（SD）の範囲は 715.8（223.59）～765.7（177.54）μg/mL であり（表 2.7.2-7）、成人被験者と青年期被験者の間で定常状態の曝露量に注目すべき差はなかった（図 2.7.2-9）。ペグセタコプランが定常状態に達するまでの時間及び定常状態での曝露量は、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者での過去のデータと一貫していた。この結果は、ペグセタコプランを他の患者集団に投与する場合も、その PK が予測できることを示している。52 週間の全試験期間の PK データは、26 週間の無作為化投与期間の結果と一貫しており、ペグセタコプランの曝露量が Week 52 まで維持されたことが示された（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 11.2.1）。

ペグセタコプラン群に割り付けられた日本人被験者 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、ペグセタコプランの投与が 1 回未実施となったにも関わらず、Week 12 まで上昇した

（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.7.1）。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 LLOQ 未満～160 µg/mL の範囲の低濃度で推移した（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）に割り付けられた日本人被験者 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（表 2.7.2-8）。

図 2.7.2-2 ペグセタコプラン皮下投与後の血清中濃度（平均値±標準誤差）の時間推移-全試験期間（APL2-C3G-310 試験）



Abbreviation: SE = standard error.
Pegcetacoplan to pegcetacoplan = 全試験期間（52 週間）を通じてペグセタコプランを投与された被験者
Placebo to pegcetacoplan = 最初の 26 週間プラセボを投与され、その後非盲検で 26 週間ペグセタコプランを投与された被験者
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR, Figure 14.2.9.1a.

2.7.2.2.1.3 薬力学（補体バイオマーカー）

無作為化投与期間中、ペグセタコプラン群では Week 26 の血清中 C3 濃度の平均値（SD）がベースラインの 62.0（47.64）mg/dL から 370.7（120.37）mg/dL（ベースラインの 6 倍）に上昇し、Week 26 の血漿中 sC5b-9 濃度の平均値（SD）がベースラインの 902.5（697.97）ng/mL から 290.2（248.96）ng/mL（ベースラインの 3 分の 1）に低下した（図 2.7.2-3）。Week 26 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被験者にも、同様の結果が認められた。全試験期間を対象とした PD バイオマーカーの解析結果は、無作為化対照期間の結果と一貫していた

（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 11.2.2）。PD マーカーである C3 濃度及び sC5b-9 濃度のデータから、ペグセタコプランの PD 作用が Week 52 まで維持されたことが示された。

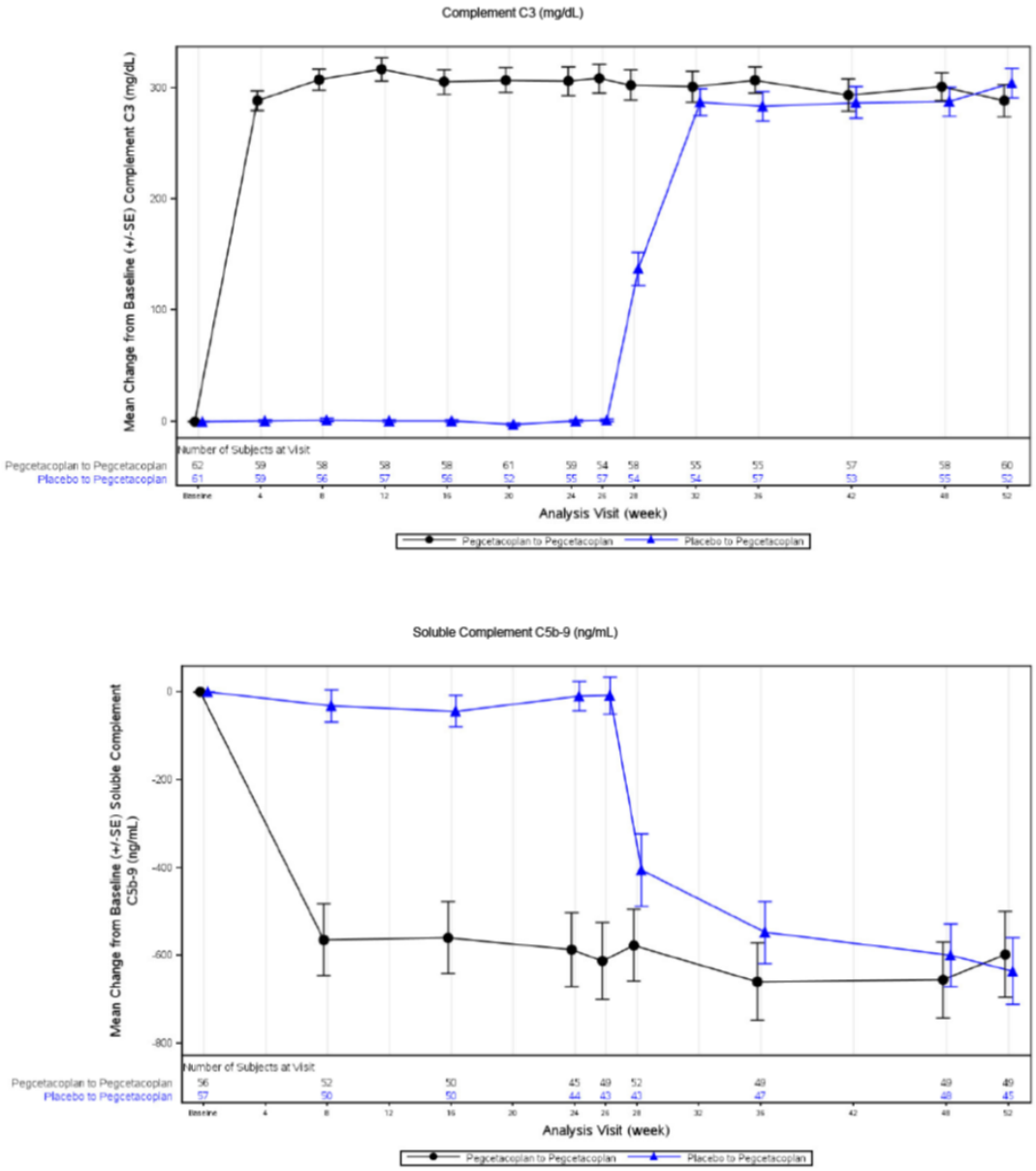
無作為化投与期間中、ペグセタコプラン群では Week 26 の AH50 の平均値（SD）がベースラインの 59.3（58.74）U/mL から 27.7（49.10）U/mL に低下した。C5a、C4 及び CH50 の変化は、アッセイ内の変動と比較して非常に小さく、意味のある結論を得ることはできなかった。C3a 及び C3b/iC3b の平均値に、ペグセタコプラン投与による一貫した影響は認められなかった。プラセボ群では、AH50、CH50、C3、C3a、C3b/iC3b、C4、C5a 及び sC5b-9 のベースラインからの変化はわずかであった。

非盲検投与期間中、無作為化投与期間からペグセタコプラン投与を継続した被験者、及び Week 26 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被験者の PD バイオマーカーのベースラインからの変化は同様であり、全試験期間の PD バイオマーカーの結果は無作為化投与期間の結果と一貫していた。

ペグセタコプラン群の日本人被験者 1 例では、血清中 C3 濃度がベースライン（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 の範囲でおおむね安定した。Week 12 以降は血清中ペグセタコプラン濃度（2.7.2.1.3.2.1 項）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。AH50 も、ベースライン（12 U/ml）から Week 8～36（Week 20 の 45 U/ml を除いた範囲：0～5 U/mL）にかけて低下する傾向を示したが、Week 48 及び 52 ではそれぞれ 12 及び 17 U/ml と、ベースラインの値と同程度となった。

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 例では、ペグセタコプラン投与開始後、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。また、両被験者のベースラインの AH50 はいずれも 0 であり、ペグセタコプランの投与開始後にも臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。

図 2.7.2-3　ペグセタコプラン週 2 回皮下投与後の血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9（平均値±標準誤差）のベースラインからの変化の時間推移（APL2-C3G-310 試験）



Abbreviations: sC5b-9 = soluble C5b9; SE = standard error.
Pegcetacoplan to pegcetacoplan = 全試験期間（52 週間）を通じてペグセタコプランを投与された被験者
Placebo to pegcetacoplan = 最初の 26 週間プラセボを投与され、その後非盲検で 26 週間ペグセタコプランを投与された被験者
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR, Figure 14.2.12.2a.

腎生検の病理組織学的評価から、C3c の糸球体への沈着を評価した。腎生検データは成人被験者（ペグセタコプラン群 35 例及びプラセボ群 34 例）から得られた。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。染色スコアが 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%）で高かった。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。

2.7.2.2.2 APL2-C3G-204 試験（評価資料）

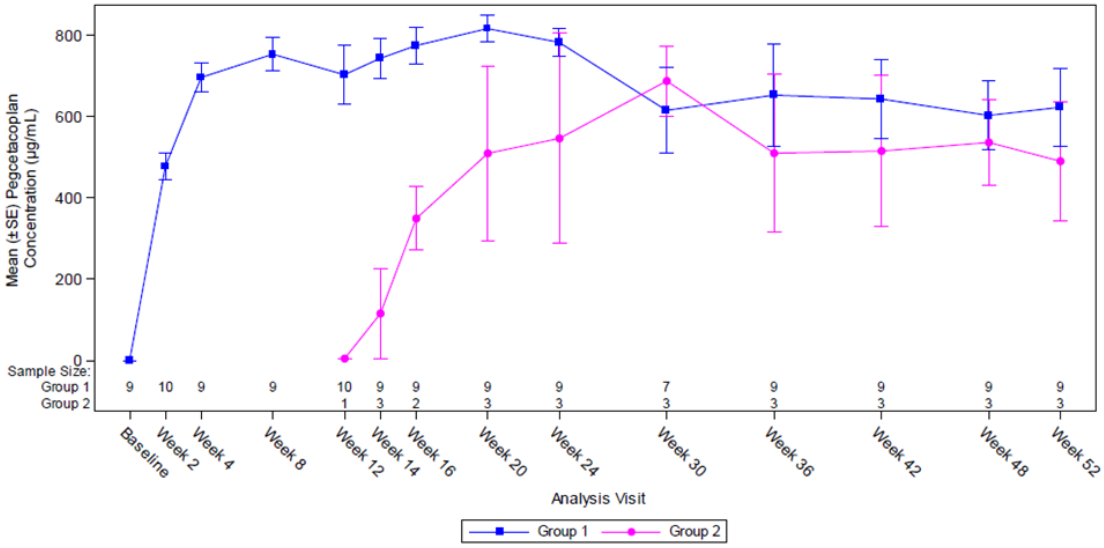
2.7.2.2.2.1 試験デザイン

APL2-C3G-204 試験は、第 2 相、無作為化、比較対照、非盲検試験であり、腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する外国人被験者 13 例を組み入れた。本試験は Part A（コア期）及び Part B で構成された。Part A では、被験者を Group 1［評価期間（長期継続期）の 52 週間を通して、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与)］又は Group 2（評価期間の最初の 12 週間はペグセタコプランを投与せず、その後 Week 13～52 にかけてペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与）に 3：1 の比で無作為に割り付けた。ペグセタコプラン投与で臨床的ベネフィットが得られたと治験担当医師が判断した被験者は、長期継続期（Part B）に移行し、ペグセタコプラン投与を継続した。

2.7.2.2.2.2 薬物動態

血清中ペグセタコプラン濃度は、ペグセタコプラン初回投与後 4～8 週の間に定常状態に達した（図 2.7.2-4)。Group 1（Week 1～52 までペグセタコプランを投与された被験者）では、ペグセタコプラン濃度の平均値（SD）の範囲は Week 4～52 の間で 602.13（253.143）～815.33（98.513）μg/mL であった。Group 2（Week 13～52 までペグセタコプランを投与された被験者）では、ペグセタコプラン濃度の平均値（SD）の範囲は Week 16～52 の間で 349.00（110.309）～686.67（149.189）μg/mL の範囲であった（表 2.7.2-7)。

図 2.7.2-4　ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与後の血清中濃度（平均値±標準誤差）の時間推移（APL2-C3G-204 試験）

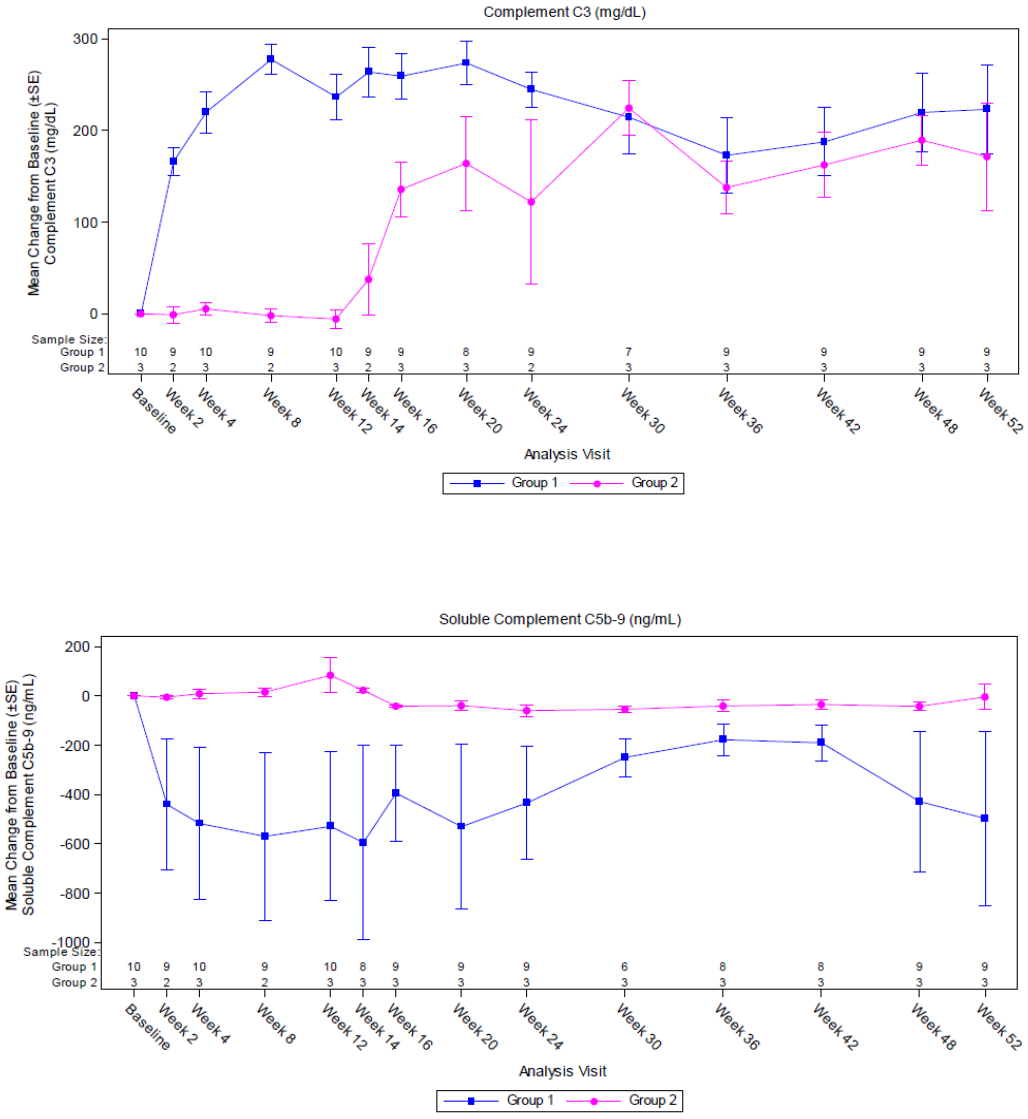


Abbreviation: SE = standard error.
Group 1 = Week 1～52 にかけてペグセタコプランを投与された被験者
Group 2 = Week 13～52 にかけてペグセタコプランを投与された被験者
Source: Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Figure 14.2.2.

2.7.2.2.2.3　薬力学（補体バイオマーカー）

ペグセタコプランの投与によって、Group 1 及び Group 2 の結果を併合した Week 52 の血清中 C3 濃度の平均値（SD）はベースラインの 70.08（41.982）mg/dL から 280.17（133.154）mg/dL に上昇した。Week 52 の血漿中 sC5b-9 濃度の平均値（SD）はベースラインの 525.4（954.94）ng/mL から 151.0（101.19）ng/mL に低下した（図 2.7.2-5）。C3a 及び AH50 の平均値に、ペグセタコプラン投与が及ぼす一貫した影響は認められなかった。C3b、iC3b、C4、C5a 及び CH50 の平均値に、ペグセタコプラン投与による意味のある影響は認められなかった。

図 2.7.2-5　ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与後の血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度（平均値±標準誤差）のベースラインからの変化の時間推移（APL2-C3G-204 試験）



Abbreviations: sC5b-9 = soluble C5b9; SE = standard error.
注：ベースラインは、Group 1 が治験薬の初回投与前、Group 2 が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。
Group 1 = Week 1～52 にかけてペグセタコプランを投与された被験者
Group 2 = Week 13～52 にかけてペグセタコプランを投与された被験者
Source: Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Erratum Figure 14.2.9.

Week 12 の腎生検で C3c 染色の強度が 2 段階以上減少した被験者の割合は、ペグセタコプラン群で 50%（Group 1 の 10 例中 5 例、95%信頼区間：18.7～81.3）、対照群で 33.3%（Group 2 の 3 例中 1 例、95%信頼区間：0.8～90.6）であった。ペグセタコプラン群で C3c 染色の強度が減少した 5 例中 4 例で、Week 12 の染色スコアが 0 に達し、電子顕微鏡で沈着物が存在しないことが確認された。全ての被験者が非盲検下でペグセタコプランの投与を開始した Week 12 以降、

Week 52 で C3c 染色の強度が減少した被験者の割合は 53.8%（全 13 例中 7 例、95%信頼区間：25.1～80.8）であり、C3c 染色の強度が減少した 7 例中 6 例で、Week 52 の染色スコアが 0 に達した。

2.7.2.2.3 APL2-201 試験（参考資料）

2.7.2.2.3.1 試験デザイン

本試験は、IgA 腎症、ループス腎炎、一次性膜性腎症又は C3G と臨床診断された外国人被験者を対象とした、第 2 相、前向き、非盲検試験であった。ペグセタコプランによる治療経験のない被験者約 48 例を組み入れる予定とした。Part A のコア期に、ペグセタコプラン 360 mg を 48 週間、1 日 1 回皮下投与した。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。Part A で用量変更しなかった全ての被験者は、Part B 移行時にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与に変更した。ペグセタコプラン投与で臨床的ベネフィットが得られたと治験担当医師が判断した被験者は、長期継続期（Part B）に移行した。

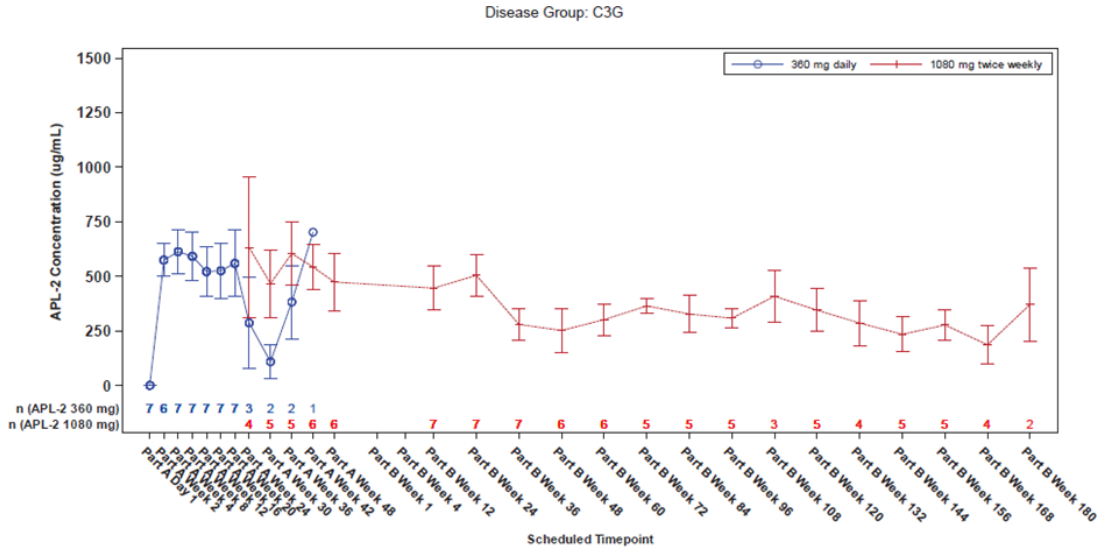
C3G コホートの結果を以下に示す。他のコホートの結果については Study APL2-201 Interim CSR 及び Study APL2-201 Final CSR に示した。

2.7.2.2.3.2 薬物動態

ペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回皮下投与したとき、血清中ペグセタコプラン濃度は Week 4～8 の間に定常状態に達した。治験薬の投与遵守率が良好であった被験者では、Part A での定常状態の濃度が Part B（ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与）を通じて維持された（図 2.7.2-6）。血清中ペグセタコプラン濃度は、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者の結果と一貫していた（表 2.7.2-7）。

C3G コホートでは、Week 8～24 の血清中ペグセタコプラン濃度の平均値（SD）の範囲は 347.0（490.73）～558.6（401.66） µg/mL であった。ペグセタコプラン 360 mg の 1 日 1 回投与を継続した被験者では、Week 30～42 の血清中トラフ濃度の範囲は 188.0～702.0 µg/mL であった。Week 24 にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与に変更した被験者では、Week 24～48 の血清トラフ濃度の平均値（SD）の範囲は 466.2（344.41）～632.2（642.70） µg/mL であった。Part B の Week 12～180 の血清中トラフ濃度の平均値（SD）の範囲は 186.0（172.40）～504.4（250.85） µg/mL であった。

図 2.7.2-6　ペグセタコプラン 360 mg の 1 日 1 回皮下投与及び 1080 mg の週 2 回皮下投与後の血清中濃度（平均値±標準誤差）の時間推移-C3G コホート（APL2-201 試験）



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; C3G = C3 glomerulopathy; n = number of evaluable participants.
Note: All participants who completed part A entered part B.
Source: Study APL2-201 Final CSR Figure 14.2.8.3.2.

2.7.2.2.3.3　薬力学（補体バイオマーカー）

作用機序から予測されたとおり、ペグセタコプラン投与によって血清中 C3 濃度の平均値は上昇し、血漿中 sC5b-9 濃度の平均値は低下した（表 2.7.2-2）。C3a、C4、C5a、AH50 及び CH50 の平均値には意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.2-2　ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与後の血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度（平均値±標準偏差）-C3G コホート（APL2-201 試験）

Cohort	Part	Visit	C3 (mg/dL)	sC5b-9 (ng/mL)
C3G	Part A[a]	Baseline	48.71 (43.335); n=7	1422.83 (1494.158); n = 6
		Week 48	243.14 (115.212); n = 7	553.00 (645.518); n = 5
		Change from Baseline	194.43 (91.882); n = 7	−923.20 (1051.978); n = 5
C3G	Part A and B	Week 156	170.75 (50.235); n = 4	189.83 (184.654); n = 4
		Change from Baseline	117.75 (73.866); n = 4	−1790.68 (1482.380); n = 4

Abbreviations: C3G = C3 glomerulopathy; n = number of evaluable participants; sC5b-9 = soluble C5b9.
a. Part A baseline was defined as the most recent non-missing measurement prior to or on the first administration of investigational product (day 1).
Note: data are presented for the entire study (part A and part B).
Source: Study APL2-201 Final CSR Table 14.2.5.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 血清中ペグセタコプラン濃度

2.7.2.3.1.1.1 試験間の比較

APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験で、血清中ペグセタコプラン濃度はペグセタコプラン投与後の Week 4～8 の間に定常状態に達した。APL2-C3G-310 試験の 26 週間（無作為化投与期間）の定常状態での血清中濃度の平均値（SD）の範囲は 715.8（223.59）～765.7（177.54）μg/mL であった。血清中濃度は Week 52 まで持続し、Week 52 までの平均値（SD）の範囲は 670.1（201.56）～726.6（221.87）μg/mL であった。全ての試験から得られた血清中ペグセタコプラン濃度の平均値（SD）を表 2.7.2-7 に示す。

有効血清中ペグセタコプラン濃度は、定常状態に達した後、約 1 年間にわたってほぼ安定していた。

2.7.2.3.1.1.2 日本人被験者と外国人被験者の比較

APL2-C3G-310 試験でペグセタコプラン群に割り付けられた日本人被験者 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、ペグセタコプランの投与が 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 LLOQ 未満～160 μg/mL の範囲の低濃度で推移した（2.7.2.2.1.2 項）。

プラセボ群（Week 26 にペグセタコプランに投与切替え）に割り付けられた日本人被験者 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（2.7.2.2.1.2 項）。

日本人被験者は 3 例と少なく、ペグセタコプラン群の 1 例には血清中ペグセタコプラン濃度データに影響を及ぼす治験薬の短期の投与中断が 2 回認められた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.5.1a）。残りの 2 例はいずれもプラセボ群であり、得られた血清中ペグセタコプラン濃度は Week 28 以降のデータに限定された。日本人被験者の血清中ペグセタコプラン濃度を評価するための十分なデータが得られなかったため、外国人被験者との比較は困難である。

なお、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データからは、Week 16 及び 48 の血清中ペグセタコプラン濃度が日本人被験者と外国人被験者及び全体集団との間で同程度であることが示された（初回承認申請資料 M2.7.2.3.2.1）。

2.7.2.3.1.2 母集団薬物動態

2.7.2.3.1.2.1 APL2-C3G-310 試験の用量設定

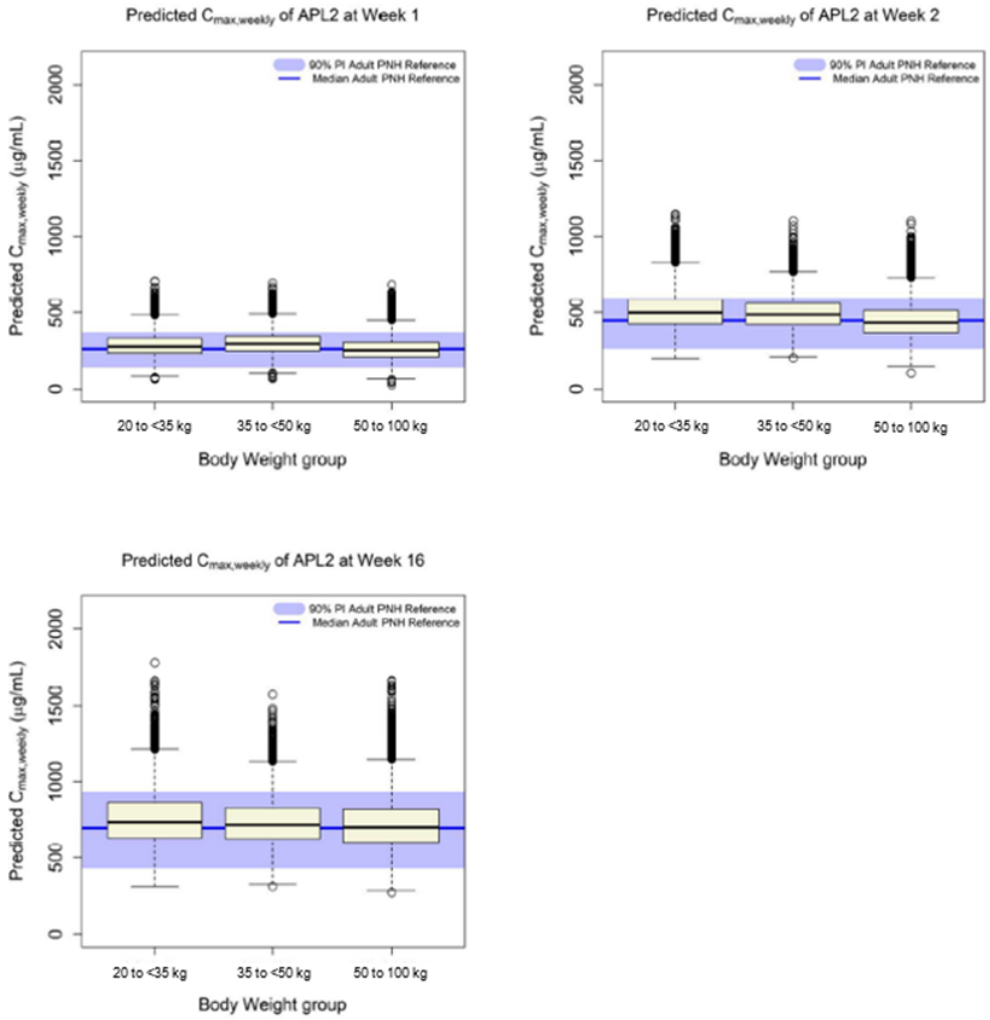
10 件の臨床試験データを用いて構築した成人 PopPK モデル（APL-EX20-CP-002、初回承認申請資料 M5.3.3.5-1）に基づく青年期シミュレーションを実施した（APL-EX20-CP-001）。青年期患者の曝露量を、成人患者に対する 1080 mg を週 2 回投与したときの曝露量に一致させる目的で、Week 1、2 及び 16（定常状態）での 1 週間あたりの曝露量を予測した。

モデルは、皮下投与時の一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデルを用いた。吸収プロファイルは、トランジットコンパートメントを 1 つ追加することで適切に記述することができた。ベースモデルに組み込んだ共変量は、F1 に対する凍結乾燥製剤の影響、CL 及び VC に対する C3 の影響、並びに CL に対する発作性夜間ヘモグロビン尿症患者ステータス（第 1/2 相と第 3 相で区分）の影響であった。残差誤差は対数加法誤差構造とし、被験者属性（健康成人、第 1/2 相の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び第 3 相の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）で層別化して設定した。最終モデルの推定パラメータは付録の**表** 2.7.2-9 に要約した。

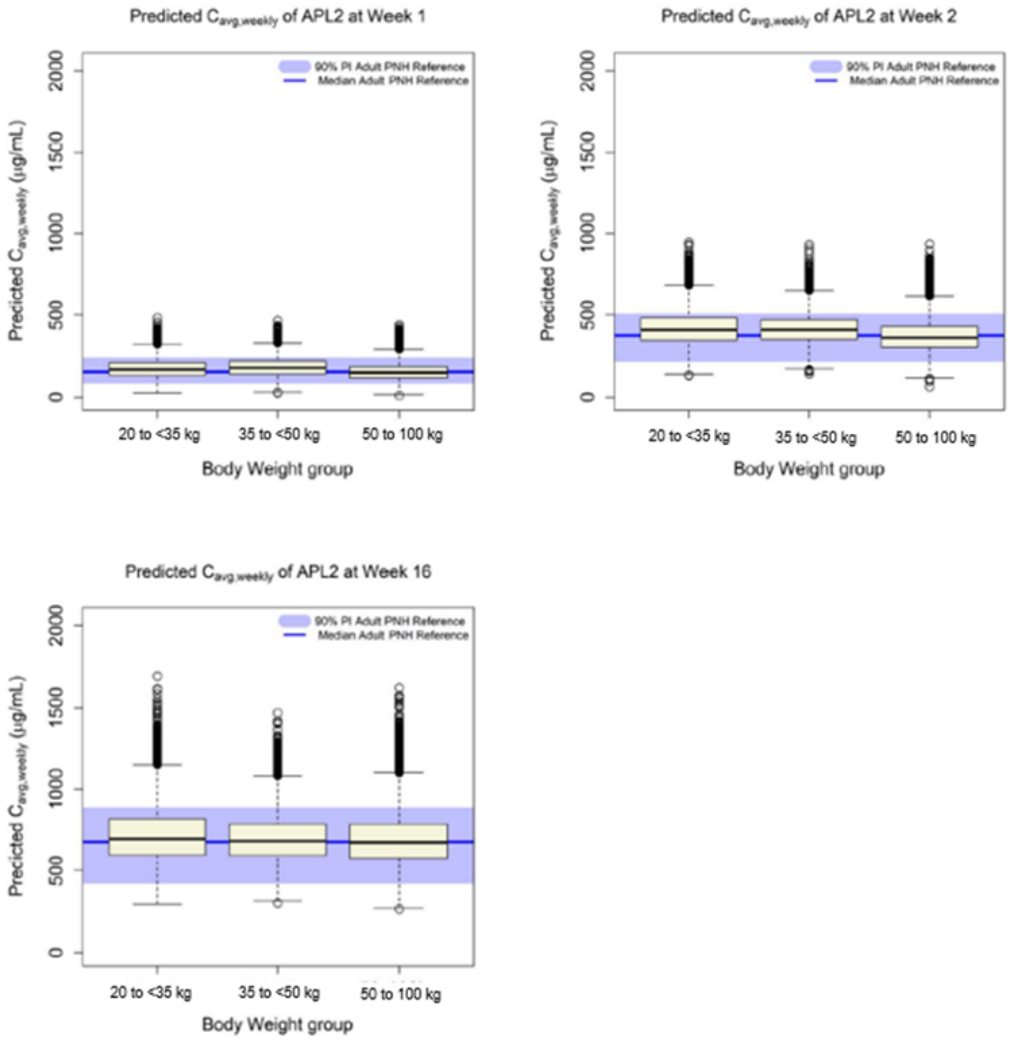
シミュレーションは、体重が PK パラメータに及ぼす影響を考慮して実施した。標準用量の青年期シミュレーションでは、20～35 kg 未満の青年期患者で「初回 2 回の用量として 540 mg を週 2 回投与後、648 mg を週 2 回投与」、35～50 kg 未満の青年期患者で「初回用量として 648 mg を投与後、810 mg を週 2 回投与」とするレジメンが、Week 1、2 及び 16（定常状態）における成人の C_{max} 及び C_{avg} に近似することが示された（図 2.7.2-7）。50 kg 以上の青年期患者は、成人用量である 1080 mg を週 2 回投与することが適切と考えられた。

図 2.7.2-7　標準用量を投与した青年期（12～17 歳）における 1 週間あたりの予測 C_{max}（A）及び C_{avg}（B）（成人参照範囲との比較）

（A）



（B）



Abbreviations: APL2 = pegcetacoplan; C_{max},weekly = maximum concentration over a one week interval; C_{avg}, weekly = average concentration over a one week interval calculated by dividing the area under the concentration-time curve over a week interval by that time interval; IQR = interquartile range; PI = prediction interval; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

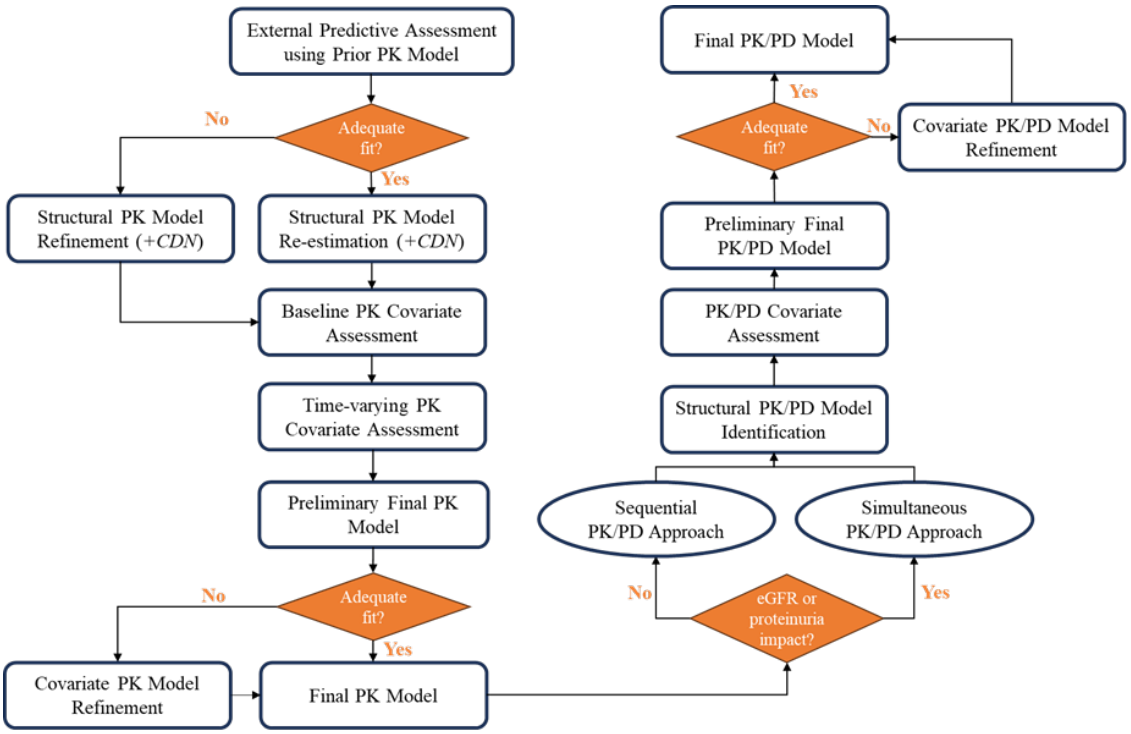
Note: 箱の下側境界は Q1、上側境界は Q3 を示す。箱内の線は中央値を示す。ひげは Q1 から下方へ 1.5 IQR 及び Q3 から上方へ 1.5 IQR の範囲内にある最小値及び最大値を示す。黒丸は外れ値（Q1 から下方へ 1.5 IQR を超える値、又は Q3 から上方へ 1.5 IQR を超える値）を示す。青線は PNH 成人被験者の C_{max} 及び C_{avg} の中央値を示し、網掛け部分は 90%予測区間（5～95 パーセンタイル）を示す。
青年期投与レジメン：体重 20～35 kg 未満の青年期患者には、初回 2 回の用量として 540 mg を週 2 回投与後、648 mg を週 2 回投与、体重 35～50 kg 未満の青年期患者には、初回用量として 648 mg を投与後、810 mg を週 2 回投与、体重 50 kg 以上の青年期患者には、成人と同じ 1080 mg を週 2 回投与する。

2.7.2.3.1.2.2　APL2-C3G-310 試験完了後の母集団薬物動態

健康成人、腎機能障害成人患者、発作性夜間ヘモグロビン尿症成人患者、並びに C3G 又は一次性 IC-MPGN の成人及び青年期患者の血清中ペグセタコプラン濃度について、統合 PopPK モ

デルを開発した（POP PKPD Week 52 Report）。発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症とした承認申請時に開発した PK モデルを、解析の参照モデルとした。解析手順を図 2.7.2-8 に示す。

図 2.7.2-8　母集団薬物動態解析の解析手順



Abbreviations: CDN = complement-dependent nephropathy (C3G or primary IC-MPGN); eGFR = estimated glomerular filtration rate; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s).
Source: POP PKPD Week 52 Report, Figure 3

C3G 及び一次性 IC-MPGN の PK 解析対象集団は、APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験の 12 歳以上の外国人及び日本人被験者 140 例（日本人被験者 3 例を含む）から得られた 1453 件の PK 測定データで構成された。PK 測定データのうち、1406 件は定量可能であり、47 件（3.23%）は LLOQ 未満であった。被験者の内訳は、C3G を有する被験者 109 例（77.9%）、一次性 IC-MPGN を有する被験者 31 例（22.1%）であった。140 例のうち、腎移植歴のある被験者は 22 例（15.7%）、青年期被験者は 55 例（39.3%）であった。PK 解析対象集団の年齢の中央値（範囲）は 20.5 歳（12～74 歳）、体重の中央値（範囲）は 62.7 kg（30.6～102 kg）であった。C3G 若しくは一次性 IC-MPGN を有する被験者、又は発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者にペグセタコプランを反復皮下投与したときの、血清中ペグセタコプラン PK パラメータを表 2.7.2-10 に示す。

本申請の PK 構造モデルは、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者のデータを組み込んだ後も、参照モデルから変更されなかった。モデルは、皮下投与時の一次吸収過程、静脈内投与時

の中心コンパートメントへの直接投与及び一次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデルであった。

外部データを用いた予測評価プロットから、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 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に類似していた。

更新した最終モデルには、参照 PK モデルの共変量とパラメータの関係（F1 に対する凍結乾燥製剤、全身 CL に対するベースラインの体重及び発作性夜間ヘモグロビン尿症の状態、並びに VC に対するベースラインの体重）に、CL 及び VC の共変量としたベースラインの C3 濃度を追加した。C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者の平均的な CL［青年期被験者で 0.0136 L/h（0.326 L/day）、成人被験者で 0.0132 L/h（0.317 L/day）］（POP PKPD Week 52 Report Table 23）は発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者の平均的な CL［0.0154 L/h（0.370 L/day）］と比較して低く、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者では 24.9%（95%信頼区間：19.5%～33.9%）高いと推定された。ペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの $t_{1/2}$ の中央値は、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する成人被験者で 8.2 日、健康成人被験者で 9.9 日、C3G を有する被験者で 10.4 日、一次性 IC-MPGN を有する被験者で 10.2 日と推定された。個体間変動（CV）については、VC（28.5%）で 30%未満と低く、CL（36.6%）及び KA（58.7%）で中程度（30%～60%）であり、CL 及び VC の個々の値の間には弱い相関（p=0.305）が認められた。最終モデルのパラメータ推定値の要約を表 2.7.2-11 に示す。

体重 70 kg でベースラインの C3 濃度が 0.7 g/L の成人被験者にペグセタコプランを投与したときの標準的なモデルパラメータ推定値を以下に示す。

- F1：0.77
- KA：0.0375 h^{-1}（MTT：53.3 時間）
- C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者の全身 CL：0.0123 L/h（0.295 L/day）
- VC：4.49 L

被験者の内因性要因及び外因性要因がペグセタコプランの PK パラメータに及ぼす影響について、これらの要因を共変量とし、モデルに基づく推定で評価した。

- CL 及び VC はいずれも体重の増加に伴い非線形に増加し、高体重ではペグセタコプランの投与量に対する予測曝露量が低くなった。定常状態での 1 週間の AUC は、体重 70 kg の対照被験者と比較して、体重の 5 パーセンタイル（53 kg）の被験者では 1.15 倍（95%信頼区間：1.09、1.22）高く、体重の 95 パーセンタイル（91 kg）の被験者では 0.874 倍（95%信頼区間：0.829、0.920）低くなると予測された。この曝露量の差は、解析対象とした被験者の 90%を含む体重の範囲で臨床的に重要ではないと考えられる。
- CL 及び VC はいずれもベースラインの C3 濃度の上昇に伴い非線形に低下し、ベースラインの C3 が低濃度の場合はペグセタコプランの予測曝露量が低くなった。定常状態での 1 週間の AUC は、ベースラインの C3 濃度が 0.7 g/L の対照被験者と比較して、ベースラインの C3

濃度の 5 パーセンタイル（0.2 g/L）の被験者では 0.832 倍（95%信頼区間：0.749～0.927）低く、95 パーセンタイル（1.2 g/L）の被験者では 1.08 倍（95%信頼区間：1.03～1.13）高くなると予測された。ベースラインの C3 濃度がペグセタコプランの曝露量に及ぼす共変量効果について、その臨床的関連性を分類するための十分なエビデンスは得られなかった。

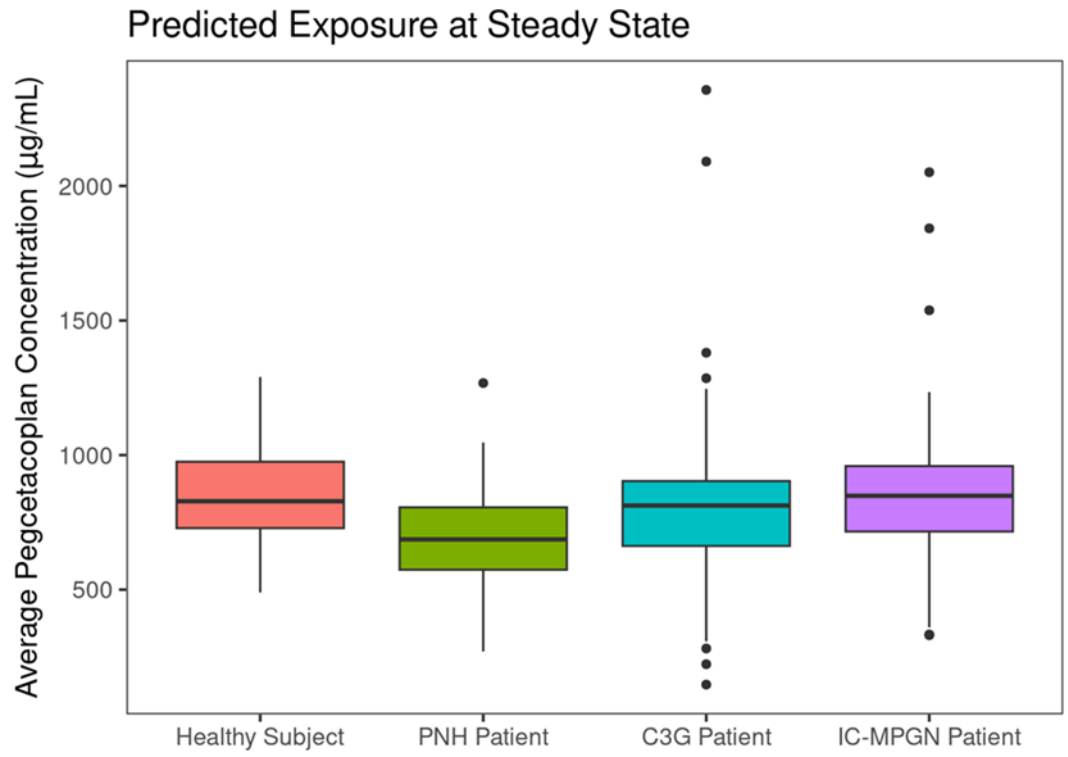
- C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者の年齢別の VC の幾何平均値（CV）は、青年期被験者で 4.464 L（41.7%）、成人被験者で 4.336 L（31.5%）であった。年齢別の CL の幾何平均値（CV）は、青年期被験者で 0.01123 L/h（75.1%）、成人被験者で 0.01224 L/h（43.1%）であった。$t_{1/2}$ の中央値はそれぞれ 10.51 日及び 10.13 日であった（POP PKPD Week 52 Report, Table 23）。
- 併合データの解析から、年齢、性別、C3G の診断、一次性 IC-MPGN の診断、血清中 AST、血清中 ALT、血清中アルブミン、ベースラインの eGFR 及びベースラインの uPCR はペグセタコプランの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないと判断された。人種（アジア人）とペグセタコプランの曝露量との臨床的関連性を分類するための十分なエビデンスは得られなかった。

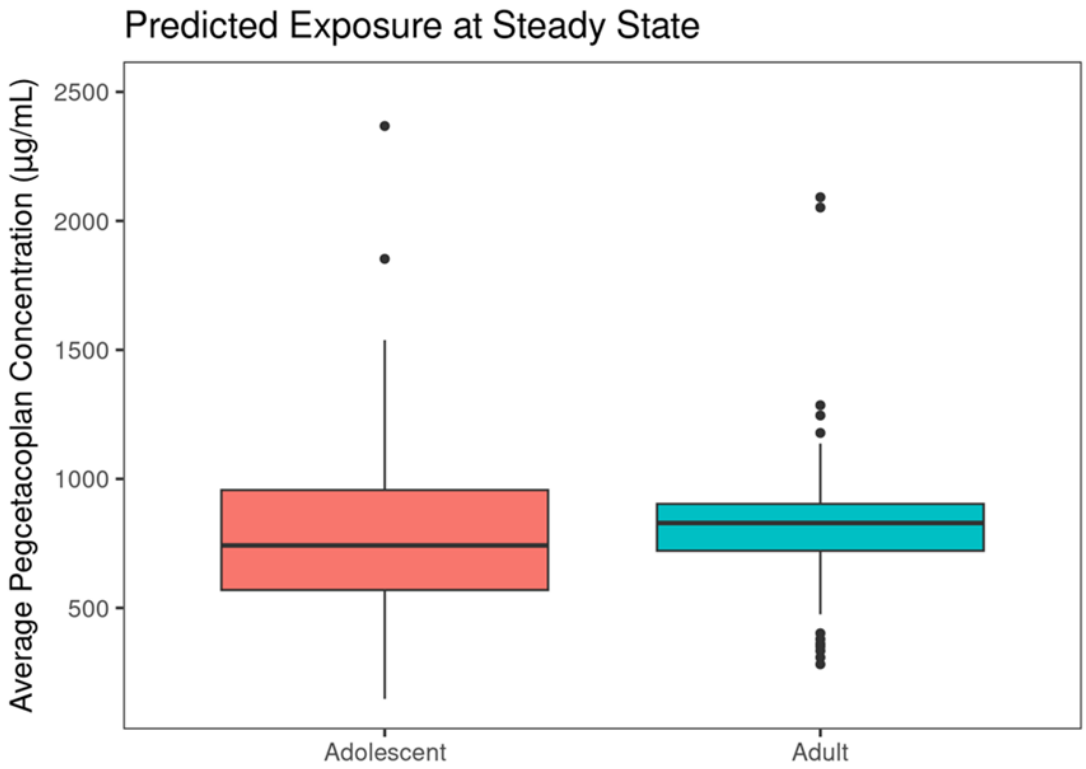
  本申請で新たに実施した PopPK 解析に日本人部分集団解析は含まれていない。しかし、発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症とした初回承認申請時に提出した PopPK 解析の結果、民族の違いはペグセタコプランの PK に意味のある影響を及ぼさないことが示されている（初回承認申請資料 M2.7.2.3.2.3）。
- 時間経過に伴う uPCR 及び eGFR の変化は、ペグセタコプランの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないと判断された。

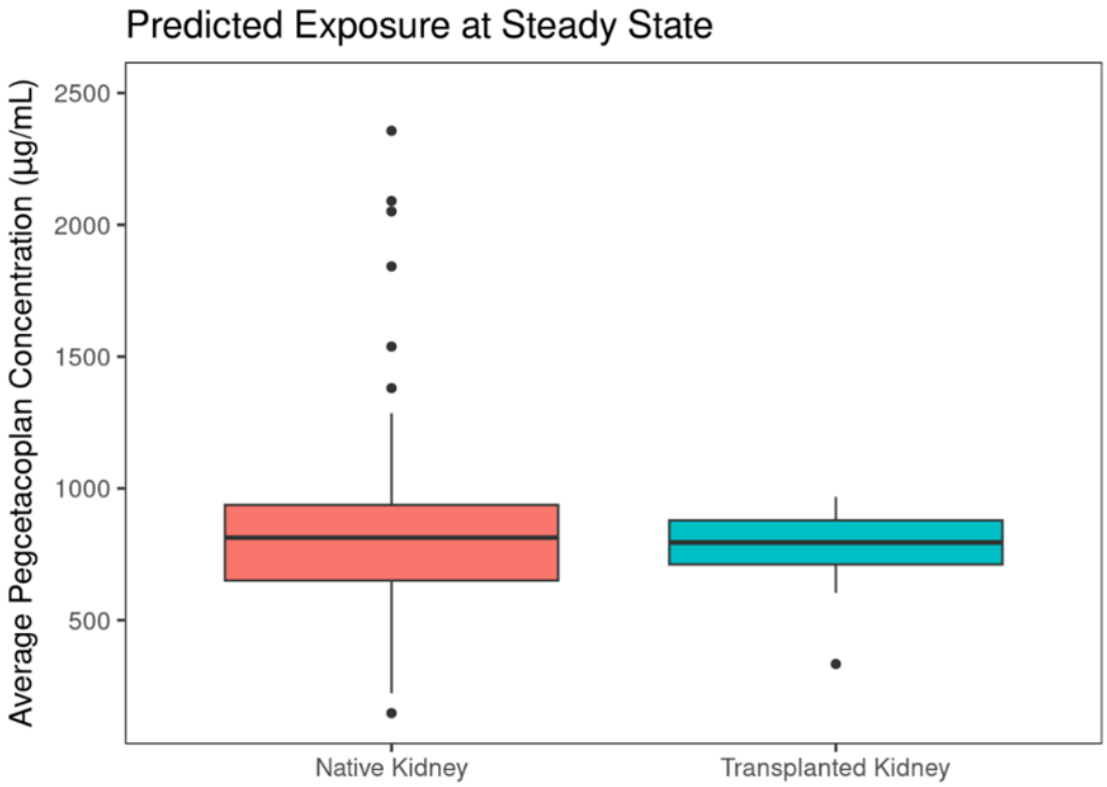
個々の被験者の定常状態の曝露量の EBE は、特定の関心のある共変量層（診断：C3G 又は一次性 IC-MPGN、年齢：青年期又は成人、腎移植歴：腎移植あり又はなし）全体で一貫していた（図 2.7.2-9）。

ペグセタコプランの曝露量は、用量比例的に増加すると予測される。

図 2.7.2-9　ベイズ推定値に基づく共変量層（診断、年齢及び腎移植歴）別の定常状態のペグセタコプラン濃度







Abbreviations: C3G = C3 glomerulopathy; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; IQR = interquartile range; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
注：箱の下限及び上限はそれぞれ Q1 及び Q3 を示す。箱内部の水平線は中央値を示す。垂直線（ひげ）は Q1 から 1.5 IQR 下に位置する最小値までの範囲、及び Q3 から 1.5 IQR 上に位置する最大値までの範囲を示す。
Source: POP PKPD Week 52 Report, Figure 31, Figure 30, and Figure 32, respectively.

2.7.2.3.2 薬力学（補体バイオマーカー）

2.7.2.3.2.1 試験間の比較

APL2-C3G-310 試験のペグセタコプラン群では、Week 26 の血清中 C3 濃度の平均値（SD）がベースラインの 62.0（47.64）mg/dL から 370.7（120.37）mg/dL（ベースラインの 6 倍）に上昇し、Week 26 の血漿中 sC5b-9 濃度の平均値（SD）がベースラインの 902.5（697.97）ng/mL から 290.2（248.96）ng/mL（ベースラインの 3 分の 1）に低下した。プラセボ群では、C3 濃度及び sC5b-9 濃度のベースラインからの変化はわずかであった（それぞれ 2.2%及び 3.7%）。52 週間の全試験期間を対象とした PD バイオマーカーの解析結果は、無作為化対照期間の結果と一貫していた。

作用機序から予測されたとおり、ペグセタコプラン投与によって血清中 C3 濃度の平均値は持続的に上昇し、血漿中 sC5b-9 濃度の平均値は低下した。これらの傾向は各試験を通じて一貫しており（表 2.7.2-3）、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。

表 2.7.2-3 ペグセタコプランの週 2 回皮下投与後の血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度の試験別の要約

試験	被験者集団	来院時点	平均値 (SD) [最小値,最大値], n	
			C3 (mg/dL)	sC5b-9 (ng/mL)
APL2-201 試験	C3G	ベースライン [a]	48.71 (43.335) [11.0, 116.0]; n = 7	1422.83 (1494.158) [79.0, 3547.0]; n = 6
		Week 48 (Part A)	243.14 (115.212) [82.0, 407.0]; n = 7	553.00 (645.518) [57.0, 1371.0]; n = 5
		Week 156 (Part B)	170.75 (50.235) [118.0, 219.0]; n = 4	189.83 (184.654) [25.8, 448.9]; n = 4
APL2-C3G-204 試験	腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN	ベースライン [b]	69.92 (40.198) [1.0, 151.0]; n = 13	534.6 (914.89) [121, 3503]; n = 13
		Week 12	250.46 (118.617) [52.0, 427.0]; n = 13	146.4 (108.44) [58, 416]; n = 13
		Week 52	280.17 (133.154) [53.0, 527.0]; n = 12	151.0 (101.19) [52, 372]; n = 12
APL2-C3G-310 試験	C3G 又は一次性 IC-MPGN	ベースライン [c] （全被験者）	59.2 (41.40) [10, 160]; n = 123	839.6 (611.05) [96, 2072]; n = 113
		Week 4（ペグセタコプラン群）	350.0 (90.71) [100, 530]; n = 59	NA
		Week 26（ペグセタコプラン群）	370.7 (120.37) [10, 560]; n = 54	290.2 (248.96) [41, 1417]; n = 49
		Week 52（ペグセタコプラン-ペグセタコプラン群)[d]	349.2 (124.16) [20, 550]; n = 60	297.0 (317.60) [24, 1768]; n = 49
		Week 52（ペグセタコプラン-プラセボ群)[e]	358.8 (109.57) [80, 530]; n = 52	272.9 (277.87) [45, 1255]; n = 45

Abbreviations: C3G = C3 glomerulopathy; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; n = number of participants; NA = not applicable; sC5b-9 = soluble C5b9 complex; SD = standard deviation.
a. ベースラインは、治験薬の初回投与前又は投与日の欠測のない直近の測定値と定義した。
b. ベースラインは、Group 1 が治験薬の初回投与前、Group 2 が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。
c. ベースラインは、全被験者について治験薬の初回投与前の欠測のない直近の測定値と定義した。
d. ペグセタコプラン-ペグセタコプラン群 = 全試験期間（52 週間）を通じてペグセタコプランを投与された被験者
e. ペグセタコプラン-プラセボ群 = 最初の 26 週間プラセボを投与され、その後 26 週間非盲検でペグセタコプランを投与された被験者
注：APL2-201 試験：試験全体（Part A 及び B）のデータを示す。被験者は、開始用量としてペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回投与され、Week 24 以降は 1080 mg を週 2 回投与された。
注：APL2-C3G-204 試験：全被験者（Group 1 及び 2）のデータを示す。
注：APL2-C3G-310 試験：ベースラインのデータは全被験者（ペグセタコプラン及びプラセボ）、その他の週のデータは特定の集団を対象に示す。
Source: Study APL2-201 Final CSR Table 14.2.5, Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.53, Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR, Table 14.1.55.1 and Table 14.1.55.1a.

ペグセタコプランを投与された被験者では、腎生検で C3c 染色の減少が認められ、補体経路の阻害により糸球体への C3 分解産物のさらなる沈着が防がれたことが確認された。

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。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。

APL2-C3G-204 試験（腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者が対象）では、Week 12 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、ペグセタコプラン群で 50%、対照群で 33.3%であった。染色スコアが 0 に達した被験者の割合は、ペグセタコプラン群で 40%、対照群で 0%であった。全ての被験者が非盲検下でペグセタコプランの投与を開始した Week 12 以降、Week 52 で C3c 染色の強度が 2 段階以上減少した被験者の割合は 53.8%であり、染色スコアが 0 に達した被験者の割合は 46.2%であった。

2.7.2.3.2.2 日本人被験者と外国人被験者の比較

APL2-C3G-310 試験でペグセタコプラン群に組み入れられた日本人被験者 1 例では、血清中 C3 濃度がベースライン（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 の範囲でおおむね安定した。Week 12 以降は血清中ペグセタコプラン濃度（2.7.2.1.3.2.1 項）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）の日本人被験者 2 例では、ペグセタコプランの投与開始後、血清中 C3 濃度が上昇し、血漿中 sC5b-9 濃度が低下した。

ペグセタコプラン群の 1 例で Week 12 以降に血清中 C3 濃度が低下したことを除き、ペグセタコプランの投与開始後の血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度の推移には、日本人被験者と全体集団で同様の傾向が認められた。

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。

2.7.2.3.3 曝露-反応解析

ペグセタコプランの PK/PD 解析（曝露-反応解析）を実施した（POP PKPD Week 52 Report）。本項では、自然対数変換した uPCR の反応を PD パラメータとする。解析手順を図 2.7.2-8 に示す。

PK/PD 解析対象集団は、APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験の C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する 145 例から得られた 2286 件の uPCR 測定データで構成された。uPCR 測定データは、いずれも 3 日間連続で採取した早朝第一尿から得られた。

C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期被験者にプラセボを投与したときの uPCR 反応については、線形疾患進行モデルを用いて適切に示した。このモデルでは、典型的な疾患進行速度を 0 に固定し、この点推定値の周囲に被験者間変動を設定した。

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 反応については、生物相分布を伴う inhibitory maximal effect model で適正に説明された。最終モデルのパラメータを表 2.7.2-12 に示す。

成人被験者でベースラインの eGFR が 90 mL/min/1.73m^2 及びベースラインの血清中アルブミンが 3.5 g/dL の場合の標準的なモデルパラメータ推定値を以下に示す。

- ベースラインの uPCR（BASE）：1600 mg/g
- 疾患進行速度（SLOPE）：0 mg/g/hr
- IMAX：0.679（−67.9%）
- 生体内コンパートメントで最大治療効果の 50%を達成するペグセタコプラン濃度：109 µg/mL
- KE0：0.000572 hr^{-1}

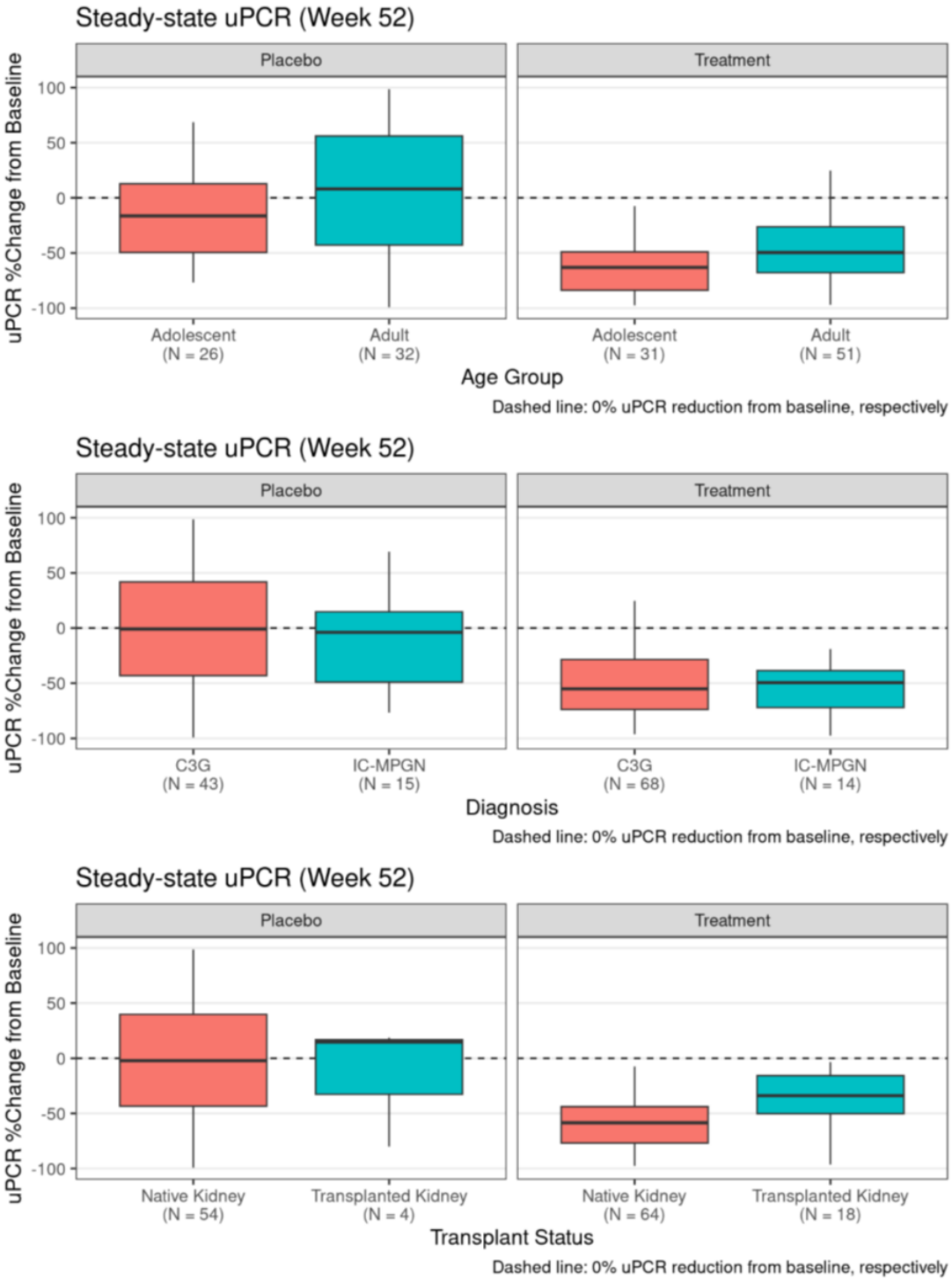
被験者の内因性要因及び外因性要因が uPCR に及ぼす影響については、これらの要因を共変量とし、モデルに基づく推定で評価した。

- 性別、診断（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、ベースラインの体重、ベースラインの血清中アルブミン、及びベースラインの eGFR は、ペグセタコプラン投与時の uPCR 反応（ベースラインからの変化率）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと判断された。ペグセタコプラン投与時の uPCR 反応（ベースラインからの変化率）と年齢及び腎移植歴の臨床的関連性を分類するための十分なエビデンスは得られなかった。Week 52 の uPCR（絶対値）については、血清中アルブミンを除くいずれの共変量も 95%信頼区間が 0.8〜1.25 の範囲に含まれたため、臨床的関連性を分類するための十分なエビデンスは得られなかった。血清中アルブミンのみ、95%信頼区間が 0.8〜1.25 の範囲外であり、臨床的関連性を有する可能性が考えられた。Week 52 の uPCR（絶対値）への影響と、uPCR のベースラインから Week 52 までの変化率への影響に差が認められたことから、共変量がベースラインの uPCR のみに関連していることが示された。
- ベースラインの uPCR はベースラインの血清中アルブミン値と逆相関した。これは、アルブミンがタンパク尿として尿中に排泄されることで血清中アルブミン値が低下するという、アルブミンの基本的な動態に起因するものである。Week 52 の uPCR（絶対値）は、ベースラインの血清中アルブミン値が 3.5 g/dL の対照被験者と比較して、ベースラインの血清中アルブミン値が 5 パーセンタイル（2.4 g/dL）の被験者では 1.99 倍（95%信頼区間：1.57〜2.62）高く、95 パーセンタイル（4.1 g/dL）の被験者では 0.752 倍（95%信頼区間：0.669〜0.833）低くなると予測された。
- ベースラインの uPCR はベースラインの eGFR と逆相関した。これは、アルブミンがタンパク尿として尿中に排泄される量が上昇すると eGFR が低下するという、タンパク尿と eGFR の関係に起因するものである。Week 52 の uPCR（絶対値）は、ベースラインの eGFR が 90 mL/min/1.73m^2 の対照被験者と比較して、ベースラインの eGFR が 5 パーセンタイル（34 mL/min/1.73m^2）の被験者では 1.30 倍（95%信頼区間：0.950〜1.78）高く、95 パーセン

タイル（133 mL/min/1.73m^2）の被験者では 0.910 倍（95%信頼区間：0.795～1.04）低くなると予測された。

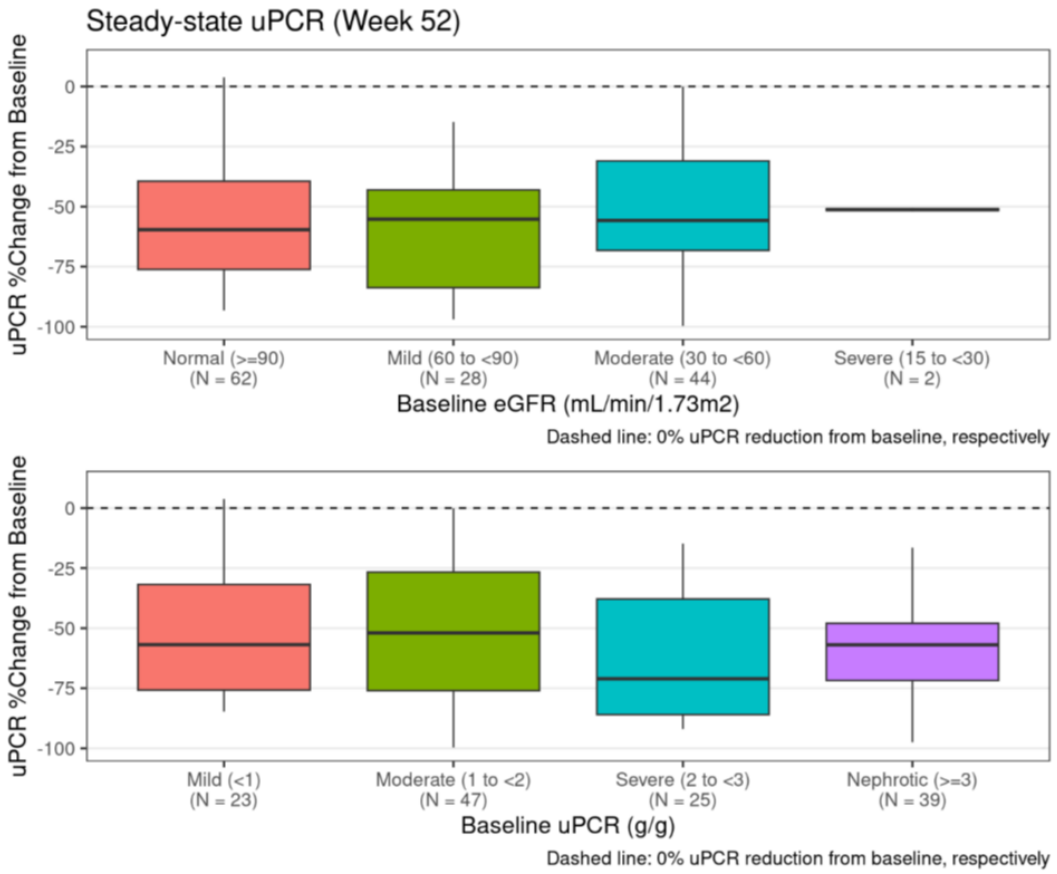
- Week 52 の uPCR（絶対値）の、無作為化された投与群に基づく個々の被験者の EBE は共変量層（診断：C3G 又は一次性 IC-MPGN、年齢：青年期又は成人、腎移植歴：腎移植あり又はなし）全体で一貫しており、いずれの共変量条件でもペグセタコプラン群とプラセボ群の間に明確な差が認められた。無作為化された投与群に基づく uPCR のベースラインから Week 52 までの変化率の EBE は、成人被験者と比較して青年期被験者で大きく、腎移植ありの被験者と比較して腎移植なしの被験者で大きかった。一方で、診断（C3G 又は一次性 IC-MPGN）による違いは認められなかった（図 2.7.2-10）。
- Week 52 の uPCR（絶対値）の、無作為化された投与群及び非盲検投与群に基づく EBE に、ベースラインの eGFR、C3、AST 及び ALT による影響は認められなかった。一方で、ベースラインのタンパク尿がネフローゼの範囲（uPCR が 3 g/g 以上）であった被験者では、ネフローゼの範囲でなかった被験者と比較して Week 52 の uPCR（絶対値）が高かった。Week 52 の uPCR のベースラインから Week 52 までの変化率の、無作為化された投与群及び非盲検投与群に基づく EBE に、ベースラインの uPCR、eGFR、AST 及び ALT による影響は認められなかった。ベースラインの C3 濃度とはわずかな関連が認められ、Week 52 の uPCR はベースラインの C3 濃度が高い（疾患活動性が低い）被験者と比較して C3 濃度が低い（疾患活動性が高い）被験者でベースラインから大きく低下した（図 2.7.2-11、POP PKPD Week 52 Report Appendix A.10.1.1）。これらの差に臨床的意義はないと考えられ、ベースラインの eGFR、uPCR、C3、ALT 及び AST に基づくペグセタコプランの用量調節は不要であると考えられた。

図 2.7.2-10　ベイズ推定値に基づく共変量層（診断、年齢及び腎移植歴）別の定常状態（Week 52）の uPCR のベースラインからの変化率



Abbreviations: C3G = C3 glomerulopathy; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; IQR = interquartile range; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.
注：箱の下限及び上限はそれぞれ Q1 及び Q3 を示す。箱内部の水平線は中央値を示す。垂直線（ひげ）は Q1 から 1.5 IQR 下に位置する最小値までの範囲、及び Q3 から 1.5 IQR 上に位置する最大値までの範囲を示す。
Source: POP PKPD Week 52 Report Figure 55.

図 2.7.2-11　ベイズ推定値に基づく共変量層（ベースラインの eGFR 及びベースラインの uPCR）別の定常状態（Week 52）の uPCR のベースラインからの変化率



Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; IQR = interquartile range; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.
注：箱の下限及び上限はそれぞれ Q1 及び Q3 を示す。箱内部の水平線は中央値を示す。垂直線（ひげ）は Q1 から 1.5 IQR 下に位置する最小値までの範囲、及び Q3 から 1.5 IQR 上に位置する最大値までの範囲を示す。
注：腎機能障害を示す eGFR 分類を以下のとおり定義した：正常 ＝90 mL/min/1.73m^2 以上、軽度 ＝60～90 mL/min/1.73m^2 未満、中等度 ＝30～60 mL/min/1.73m^2 未満、高度 ＝15～30 mL/min/1.73m^2 未満
Source: POP PKPD Week 52 Report Figure 57.

EBE で算出した、C3G を有する成人又は青年期被験者の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）を、効果の達成のために必要な生体内コンパートメント濃度の閾値（効果-濃度の閾値）と比較した。C3G を有する成人又は青年期被験者の部分集団は、解析対象集団の中で最大であり、最も幅広く代表的であったため、当該部分集団の EBE を比較対照とした。$C_{avg,ss}$ 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。PK/PD モデルから算出した、$C_{avg,ss}$ の中央値と効果-濃度の閾値の比を表 2.7.2-4 に示す。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 IC_{75} を超えると予測された。

表 2.7.2-4 ペグセタコプラン濃度及び uPCR 反応

用法及び用量	血清中 $C_{avg,ss}$ の中央値 (μg/mL)	最大効果	効果濃度	効果	効果部位濃度 (μg/mL)	血清中 $C_{avg,ss}$ の中央値と各効果濃度での効果部位濃度との比
1080 mg を週 2 回皮下投与、又は青年期患者の体重に基づく用法及び用量	812.8	−67.9%	IC_{50}	−34.0%	108.68	7.48
			IC_{60}	−40.8%	163.02	4.99
			IC_{65}	−44.2%	201.83	4.03
			IC_{80}	−54.3%	434.71	1.87
			IC_{90}	−61.1%	978.09	0.83

Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = steady-state average drug concentration; IC_{NN} = inhibitory concentration needed to achieve NN percentage of maximal effect; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.
注：青年期患者の体重に基づく用法及び用量を以下に示す：体重 50 kg 以上：1080 mg を週 2 回皮下投与、体重 35～50 kg 未満：開始用量を 648 mg とし、その後 810 mg を週 2 回皮下投与、体重 30～35 kg 未満：開始用量及び 2 回目の用量を 540 mg とし、その後 648 mg を週 2 回皮下投与
Source: POP PKPD Week 52 Report Table 45.

2.7.2.3.4 用量調節

C3G 又は一次性 IC-MPGN の成人又は青年期患者に対するペグセタコプランの推奨用量は、主要な試験である APL2-C3G-310 試験で用いられた用量と同一である（表 2.7.2-5）。成人患者のペグセタコプランの用量は、治療期間を通じて同一である。青年期患者については、体重に応じて用量を調整する。

表 2.7.2-5 C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者に対するペグセタコプラン皮下投与の推奨用法・用量

体重	開始用量（週 2 回投与）（注射量）	2 回目の用量（週 2 回投与）（注射量）	維持用法・用量（注射量）
成人患者又は体重 50 kg 以上の青年期患者	1080 mg (20 mL)	1080 mg (20 mL)	1080 mg を週 2 回投与 (20 mL)
体重 35～50 kg 未満の青年期患者	648 mg (12 mL)	810 mg (15 mL)	810 mg を週 2 回投与 (15 mL)
体重 30～35 kg 未満の青年期患者	540 mg (10 mL)	540 mg (10 mL)	648 mg を週 2 回投与 (12 mL)

Abbreviations: C3G = C3 glomerulopathy; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis.

C3G 又は一次性 IC-MPGN の成人患者には、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与する。この用法・用量は、ペグセタコプランの十分な全身曝露量が得られ、意味のある有効性反応を達成すると共に、安全性及び忍容性を確保することを目的に設定した。

C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人被験者で、ベースラインの血清中アルブミンが 3.5 g/dL 及びベースラインの eGFR が 90 mL/min/1.73m^2 の場合、ベースラインの uPCR は 1600 mg/g、IMAX は−67.9%であった。生体内コンパートメントで最大治療効果の 50%を達成するペグセタコプラン濃度は 109 μg/mL、KE0 は 0.000572 hr^{-1} と推定された。ペグセタコプランの $C_{avg,ss}$ の中央値（812.8 μg/mL）は、uPCR 反応に対する 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%）の反応を達成し、C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者の 95%で uPCR 反応が IC_{75} を超えると予測された。これらのデータは、ペグセタコプランの推奨用法・用量から得られる曝露量が、目標とする uPCR の減少を達成するために十分であることを裏付けるものである。

PopPK 解析（2.7.2.3.1.2 項）の結果、年齢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た。C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する青年期被験者に、APL2-C3G-310 試験で評価した体重に基づく固定用量を適用したときのペグセタコプランの曝露量をモデルから予測した結果、青年期被験者の曝露量は成人被験者の年齢及び体重別の曝露量と十分に一貫していた。これらの結果から、青年期患者では体重に基づく用量が適切であることが確認された。したがって、青年期患者に対しても APL2-C3G-310 試験と同一の用法・用量が推奨される。

C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者を対象とした 3 試験のうち、APL2-C3G-310 試験に日本人被験者 3 例（ペグセタコプラン群 1 例、プラセボ群 2 例）を組み入れた。C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する日本人被験者のデータは限られるが、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者の疾患の特徴に日本人と外国人の違いはなく、C3G 又は一次性 IC-MPGN に対する現在の治療方法は本邦と他の国々で同様である（M2.5.1.3）。また、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のため実施した臨床試験で、日本人と外国人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で PK パラメータに意味のある差がないことが示されている（2.7.2.1.3.1 項）。さらに、APL2-C3G-310 試験で、日本人被験者のバイオマーカーの結果は、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する外国人被験者の結果から予測される範囲内であった（2.7.2.3.2.2 項）。

以上のことから、日本人被験者数が少なく結論付けることが困難であるものの、C3G 又は一次性 IC-MPGN の外国人患者に対する用法・用量で、日本人患者にも外国人患者と同様の効果が得られることが期待される。したがって、日本人患者でのペグセタコプランの用量調節は不要であると判断した。

2.7.2.4 特別な試験

APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験から得られた免疫原性の結果を以下に要約する。

抗薬物抗体（ADA）の検体別及び被験者別の結果の要約を表 2.7.2-13（抗ペグセタコプランペプチド抗体）及び表 2.7.2-14（抗 PEG 抗体）に示す。全ての試験の ADA の結果を併合した要約を表 2.7.2-15（抗ペグセタコプランペプチド抗体）及び表 2.7.2-16（抗 PEG 抗体）に示す。APL2-C3G-310 試験の日本人被験者の結果を表 2.7.2-17（抗ペグセタコプランペプチド抗体）及び表 2.7.2-18（抗 PEG 抗体）に示す。

ADA の評価のための血液検体を、ペグセタコプラン投与前及び投与後の規定の時間に採取し、ペグセタコプランのペプチド部分に対する抗体（抗ペグセタコプランペプチド抗体）及び PEG に対する抗体（抗 PEG 抗体）をアッセイした。

ADA 陽性被験者を、治験薬投与前の検体が 1 つ以上得られ、かつ治験薬投与下で発現した ADA 反応又は治験薬投与下で増強した ADA 反応が治験薬投与後のいずれかの時点で 1 回以上認められた評価可能な被験者と定義した。治験薬投与下で増強した ADA 反応を、ベースラインで ADA 陽性であり、治験薬投与後の ADA 陽性検体の抗体価がベースラインの 4 倍以上であった場合（例：ベースラインの抗体価が 10、治験薬投与後の抗体価が 40）と定義した。治験薬投与下で発現した ADA 反応を、ベースラインで ADA 陰性であり、治験薬投与後に ADA 陽性となった場合（すなわち、ADA が新たに認められた場合）と定義した。ADA 陰性被験者を、治療期間又は追跡調査期間に治験薬投与下で発現した ADA 反応又は増強した ADA 反応が認められなかった評価可能な被験者と定義した。

治験薬投与下で発現した ADA 反応又は治験薬投与下で増強した ADA 反応が、治験薬投与後のいずれかの時点で認められた被験者に対して、反応が消失するまで約 24 週間ごとに ADA の評価のための検体採取を継続した。治験薬投与下で発現した ADA 反応が認められた被験者については ADA 陰性になるまで追跡し、増強した ADA 反応が認められた被験者については抗体価がベースラインの 4 倍以内に戻るまで追跡した。抗ペグセタコプランペプチド抗体又は抗 PEG 抗体陽性検体の抗体価を測定し、抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性検体については NAb アッセイで特性を評価した。

2.7.2.4.1 個々の試験の免疫原性の結果の要約

2.7.2.4.1.1 抗ペグセタコプランペプチド抗体反応

2.7.2.4.1.1.1 APL2-C3G-310 試験

無作為化投与期間では、ベースラインで有効な検体が得られたペグセタコプラン群の被験者は 62 例（98.4%）であり、治験薬投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体が検出された被験者はいなかった。ベースラインで有効な検体が得られたプラセボ群の被験者は 61 例（100%）であり、治験薬投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体が検出された被験者は 2 例（3.3%）であった。これらの治験薬投与前の抗ペグセタコプランペプチド抗体の抗体価は低く（25 未満）、本アッセイの偽陽性率の範囲内であった。ペグセタコプランを投与された評価可能な被験者（62 例）のうち、抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性に分類された被験者は 47 例（75.8%）であった。治験薬投与下で発現した陽性反応は 14 例（22.6%）に認められ、このうち 2 例（3.2%）に抗ペグセタコプラン NAb が認められた。抗ペグセタコプランペプチド抗体の抗体価は 1:25～1:800 の範囲であった。プラセボ群には、抗ペグセタコプランペプチド抗体が認められた被験者はいなかった。

52 週間の全試験期間では、ペグセタコプランを投与された評価可能な被験者は 123 例（99.2%）であった。このうち治験薬投与下で発現した陽性反応は 36 例（29.3%）、抗ペグセタコプラン NAb は 8 例（6.5%）に認められた。抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性に分類された被験者は 86 例（69.9%）であった。

日本人被験者 3 例からは、いずれもベースラインで有効な検体が得られ、治験薬投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体が検出された被験者はいなかった。ペグセタコプラン群の 1 例で、Week 16 及び 24 に治験薬投与下で発現した抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性が認められ、抗体価はそれぞれ 50 及び 25 未満であった。本被験者に抗ペグセタコプラン NAb は認められなかった。プラセボ群の 2 例では、ベースラインから Week 52 までに、治験薬投与下での抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現は認められなかった。

2.7.2.4.1.1.2 APL2-C3G-204 試験

腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者には、抗ペグセタコプランペプチド抗体の陽性反応（治験薬投与下で増強した反応及び治験薬投与下で発現した反応）は認められなかった。

2.7.2.4.1.1.3 APL2-201 試験

C3G コホートでは、治験薬投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体が検出された被験者はいなかった。抗ペグセタコプランペプチド抗体が認められた被験者の割合は 42.9%（7 例中 3 例）であった。このうち 2 例（28.6%）には抗ペグセタコプラン NAb が認められた。

2.7.2.4.1.2 抗 PEG 抗体反応

2.7.2.4.1.2.1 APL2-C3G-310 試験

無作為化投与期間では、ベースラインで有効な検体が得られたペグセタコプラン群の被験者は 62 例（98.4%）であり、治験薬投与前に抗 PEG 抗体が検出された被験者は 41 例（66.1%）であった。ベースラインで有効な検体が得られたプラセボ群の被験者は 61 例（100%）であり、治験薬投与前に抗 PEG 抗体が検出された被験者は 36 例（59.0%）であった。ペグセタコプランを投与された評価可能な被験者（62 例）のうち、抗 PEG 抗体陽性は 7 例（11.3%）に認められた。このうち 2 例（3.2%）には治験薬投与下で発現した陽性反応が認められ、5 例（8.1%）には治験薬投与下で増強した陽性反応が認められた。抗 PEG 抗体陰性に分類されたペグセタコプラン群の被験者は 54 例（87.1%）であった。

52 週間の全試験期間では、ペグセタコプランを投与された評価可能な 123 例（99.2%）のうち、治験薬投与前に抗 PEG 抗体が検出された被験者は 77 例（62.6%）であった。抗 PEG 抗体陽性は 33 例（26.8%）に認められ、このうち 16 例（13.0%）には治験薬投与下で発現した陽性反応、17 例（13.8%）には治験薬投与下で増強した反応が認められた。抗 PEG 抗体陰性に分類された被験者は 89 例（72.4%）であった

日本人被験者 3 例のうち、ペグセタコプラン群の 1 例から治験薬投与前に抗 PEG 抗体が検出された。本被験者ではベースラインから Week 52 にかけて抗 PEG 抗体陽性反応が認められ、抗体価の範囲は 160～320 であった。プラセボ群の 1 例では、Week 16～52 にかけて抗 PEG 抗体陽性反応が認められ、抗体価の範囲は 10～160 であった。本被験者では治験薬投与前の抗 PEG 抗体の検出はなかった。プラセボ群の残りの 1 例では、ベースラインから Week 52 までに抗 PEG 抗体陽性反応は認められなかった。

2.7.2.4.1.2.2 APL2-C3G-204 試験

腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者には、抗 PEG 抗体の陽性反応（治験薬投与下で増強した反応及び治験薬投与下で発現した反応）は認められなかった。

2.7.2.4.1.2.3 APL2-201 試験

C3G コホートでは、治験薬投与前に抗 PEG 抗体が検出された被験者は 2 例（28.6%）であった。治験薬投与下で抗 PEG 抗体が認められた被験者の割合は 42.9%（7 例中 3 例）であった。

2.7.2.4.2 免疫原性がペグセタコプランの薬物動態、薬力学（バイオマーカー）及び uPCR 反応に及ぼす影響

ペグセタコプランの曝露量、血清中 C3 濃度（標的との結合）及び uPCR 反応（疾患バイオマーカー）に免疫原性が及ぼす潜在的な影響を PopPK/PD 解析で探索した（POP PKPD Week 52 Report）。

モデルに用いたデータセットを併合した結果、抗ペプチド免疫原性の発現割合は 28.9%（135 例中 39 例）であった。治験薬投与下で増強した抗ペプチド免疫原性が認められた被験者はいなかった。抗ペプチド免疫原性の保有割合は 29.3%（140 例中 41 例）であった。ベースラインで評価可能な結果が得られた被験者のうち、治験薬投与前に抗ペプチド抗体が検出された被験者の割合は 1.5%（135 例中 2 例）であった。PK 解析対象集団での抗 PEG 免疫原性の発現割合は 25.9%（135 例中 35 例）であった。治験薬投与下で発現した抗 PEG 免疫原性の発現割合は 13.3%（135 例中 18 例）であった。治験薬投与下で増強した抗 PEG 免疫原性の発現割合は 12.6%（135 例中 17 例）であった。PK 解析対象集団での抗 PEG 免疫原性の保有割合は 70.7%（140 例中 99 例）であった。ベースラインで評価可能な結果が得られた被験者のうち、治験薬投与前に抗 PEG 抗体が検出された被験者の割合は 60.0%（135 例中 81 例）であった。

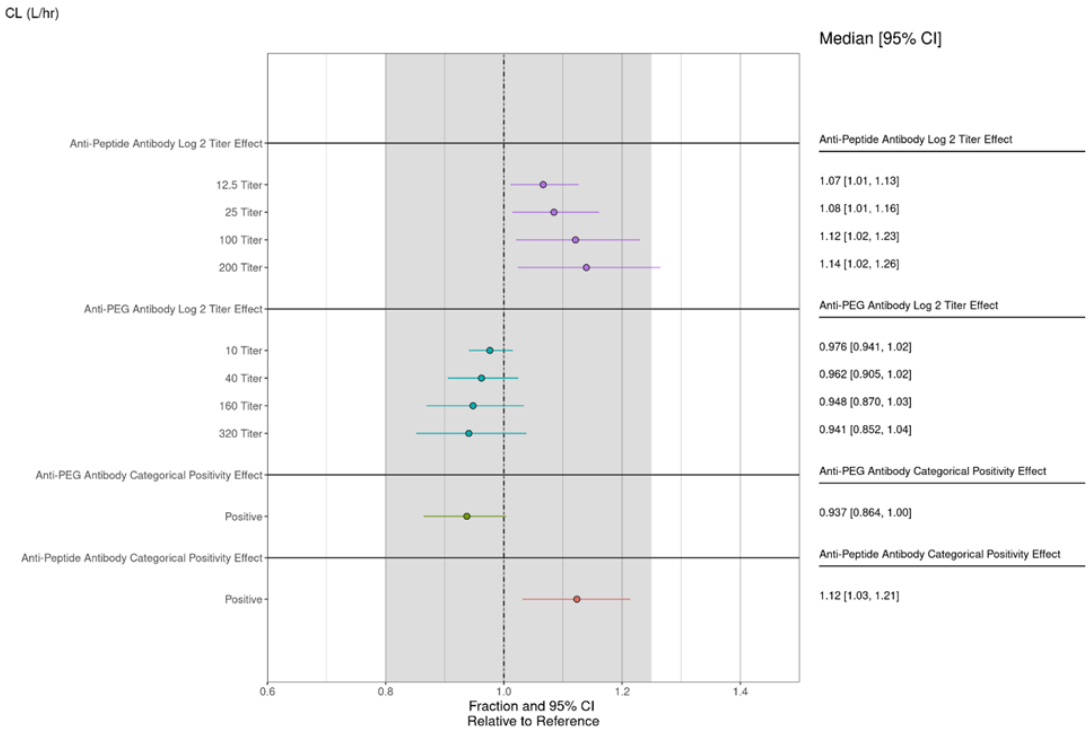
試験レベル（APL2-C3G-310 試験）又は個々の被験者レベル（APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験）の探索的データ解析から、抗ペプチド又は抗 PEG 免疫原性（NAb を含む）と血清中ペグセタコプラン濃度若しくは CL（図 2.7.2-12）、血清中 C3 濃度（図 2.7.2-13）又は uPCR 反応（図 2.7.2-14）との間に、時間的関連性を示す一貫したエビデンスは認められなかった。

免疫原性がペグセタコプランの CL 及び定常状態での曝露量に及ぼす影響を、モデルに基づき評価するための解析を行った。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。

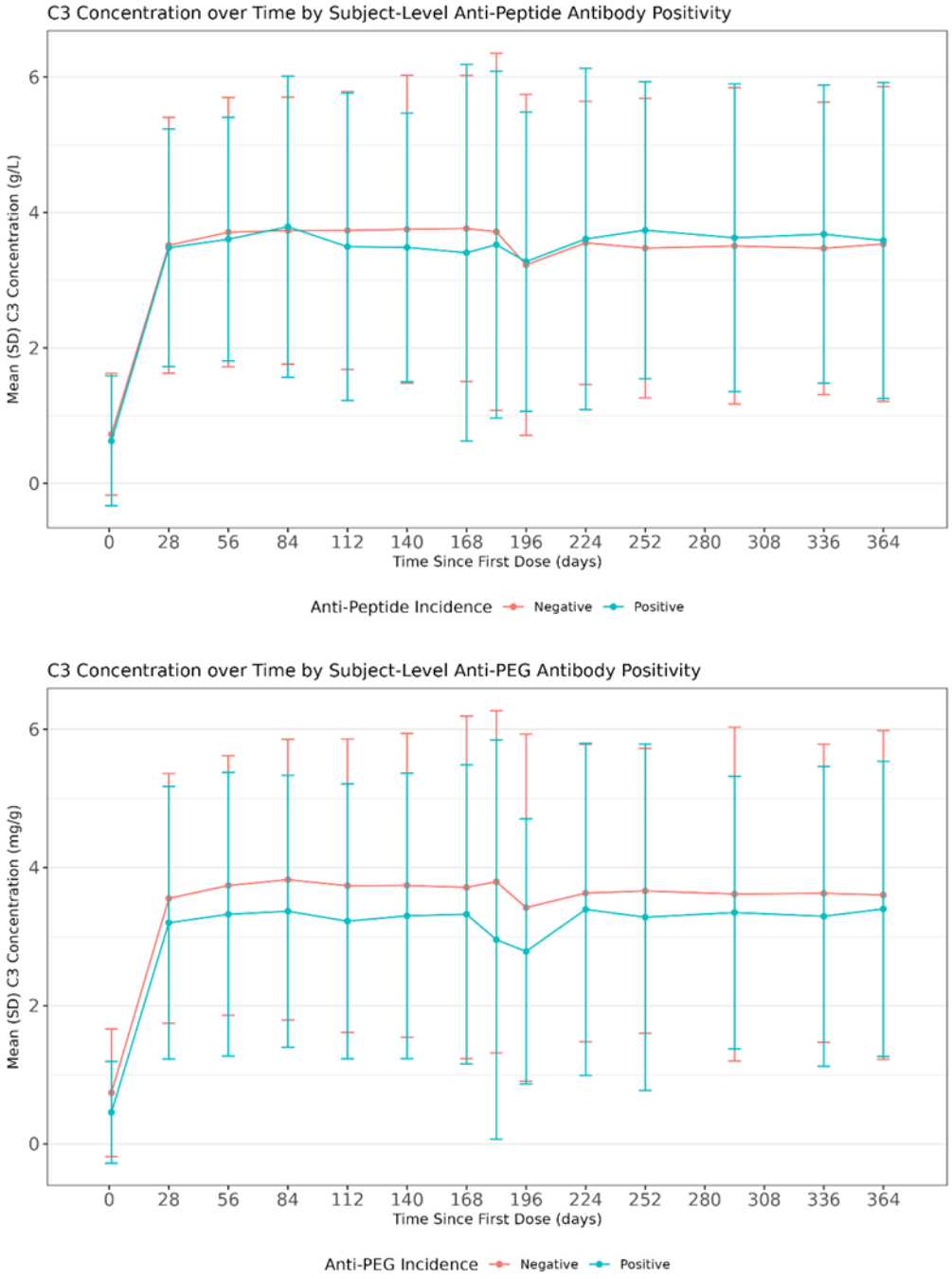
C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者で抗 PEG 抗体陽性である場合、抗 PEG 抗体陰性の被験者と比較して CL が 0.937 倍（95%信頼区間：0.864～1.00）減少することが予測された。この共変量効果は、95%信頼区間が生物学的同等性を示す 0.8～1.25 の範囲内であったことから、臨床的に意味があるものではないと判断された。また、時間経過に伴う ADA 陽性の変化を抗体価別に解析した。抗ペプチド抗体及び抗 PEG 抗体に関して、カテゴリカル解析及び時間経過に伴う抗体価別の変化をフォレストプロットとして図 2.7.2-12 に示す。

図 2.7.2-12　抗薬物抗体がペグセタコプランのクリアランスに及ぼす影響



Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; CI = confidence interval; CL = clearance; PEG = polyethylene glycol.
注：陽性 ＝ 時間変化を考慮したカテゴリカル解析で ADA 陽性
Source: POP PKPD Week 52 Report Figure 29.

図 2.7.2-13　抗ペプチド抗体及び抗 PEG 抗体が血清中 C3 濃度に及ぼす影響



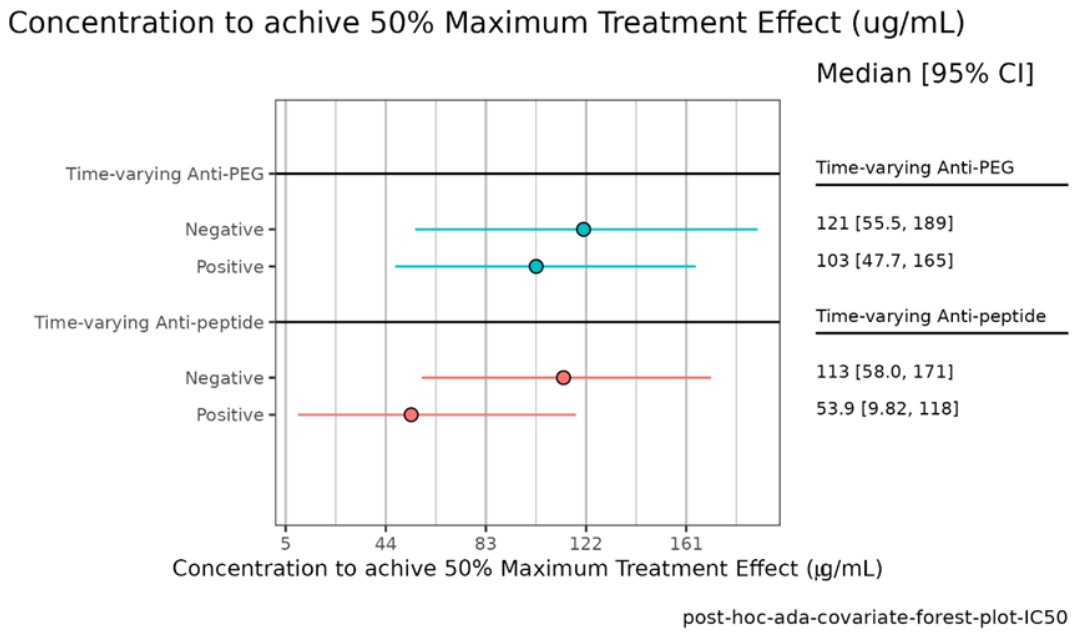
Abbreviations: PEG = polyethylene glycol; SD = standard deviation.
Source: POP PKPD Week 52 Report Figure A.2.5.1 and Figure A.2.5.2.

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。その結果、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。この共変量効果は、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。

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（図 2.7.2-14）。

図 2.7.2-14　抗ペプチド抗体及び抗 PEG 抗体が uPCR に対するペグセタコプランの IC_{50} に及ぼす影響



Abbreviations: CI = confidence interval; IC_{50} = half maximal inhibitory concentration; PEG = polyethylene glycol; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.
Source: POP PKPD Week 52 Report Figure 53.

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（初回承認申請資料 M2.7.2.4.1.3）。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。

2.7.2.5　付録

付録 1　臨床薬理学試験

表 2.7.2-6　C3G 又は一次性 IC-MPGN の治療でのペグセタコプランの臨床薬理を評価する試験の要約

Study number Design	Single center or multicenter Location of centers	Status	Study objectives Study population	No. of participants Doses evaluated Duration of treatment	Sampling points
APL-CP0713-1 Phase 1 Double-blind, placebo-controlled, single ascending dose	Single center Australia	Complete with CSR	To assess the safety, tolerability, and PK of single ascending doses of pegcetacoplan in healthy adult participants Age range: 19-55 years inclusive BMI range: ≥18.5 to ≤32.0 kg/m^2 Weight range: ≥60.0 to ≤80.0 kg	31 participants 7 Placebo 24 Pegcetacoplan Cohort 1:45 mg single s.c. dose Cohort 2:90 mg single s.c. dose Cohort 3: 180 mg single s.c. dose Cohort 4: 360 mg single s.c. dose Cohort 5: 720 mg single s.c. dose Cohort 6: 1440 mg single s.c. dose	PK samples: before dosing and at 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 240, 336, 408, 504, 576, 672, and 1008 h after dosing. PD samples: before dosing and on days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, and 43 after dosing
APL2-CP-HV-401 Phase 1 Double-blind, randomized, placebo-controlled single ascending dose	Single center Australia	Complete with CSR	To assess the safety, tolerability, and PK of single doses of pegcetacoplan in healthy adult participants Age range: 18-55 years inclusive BMI range: ≥18.5 to ≤32.0 kg/m^2 Weight range: ≥55.0 to ≤90.0 kg	20 participants 4 Placebo 16 Pegcetacoplan Cohort 1: 200 mg single IV dose Cohort 2: 600 mg single IV dose Cohort 3: 1500 mg single IV dose Cohort 4: 2300 mg single IV dose	PK samples: before dosing and at 15 and 30 minutes and 1, 4, 8, and 12 h after dosing on day 1, and on days 2-8, 15, 22, 29, and 43 PD samples: before dosing and at 1, 4, and 12 h after dosing on day 1, and on days 2-8, 15, 29, and 43
APL-CP1014 Phase 1 Double-blind, randomized, multiple	Single center Australia	Complete with CSR	To assess the safety, tolerability, and PK of multiple ascending doses of pegcetacoplan in healthy adult participants Age range: 18-55 years inclusive	20 participants 4 Placebo 16 Pegcetacoplan Cohort 1: 30 mg, daily s.c. for 28 days	PK samples: before dosing on days 1, 3, 4, 5, 6, 8, 15, 22, 28, 29, 35, 42, 56, 70, and 84 PK samples were also collected at 1, 2, 4, 8, 12 and 24 h after dosing on days 1

Study number Design	Single center or multicenter Location of centers	Status	Study objectives Study population	No. of participants Doses evaluated Duration of treatment	Sampling points
ascending dose			BMI range: ≥18.5 to ≤32.0 kg/m^2 Weight range: ≥60.0 to ≤80.0 kg	Cohort 2:90 mg, daily s.c. for 28 days Cohort 3: 180 mg, daily s.c. for 28 days Cohort 4: 270 mg, daily s.c. for 28 days	and 28. PD samples: before dosing on days 1, 8, 15, 22, 29, 35, 42, 56, 70, and 84
APL2-101 Phase 1 Double-blind, randomized, multiple ascending dose	Single center Australia	Complete with CSR	To assess the safety, tolerability, and PK of s.c. pegcetacoplan in different dose regimens (ie, qd, twice per week, and once per week) in healthy adult participants. Age range: 18-55 years inclusive BMI range: ≥18.5 to ≤32.0 kg/m^2 Weight range: ≥50.0 to ≤90.0 kg	40 healthy participants 4 Placebo 36 Pegcetacoplan Cohort 1: 360 mg, daily s.c. for 28 days Cohort 2: 1300 mg twice weekly s.c. for 28 days Cohort 3:2600 mg once weekly s.c. for 28 days Cohort 4: 1080 mg twice weekly s.c. for 28 days Cohort 5: 1080 mg twice weekly (administered using wearable infusor) s.c. for 28 days	PK samples: before dosing and at 1, 2, 4, 8, 12, and 24 h after dosing on day 1 and on days 3, 4, 5, 6, 8, 15, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 35, 42, 56, 70, and 84. On dosing days, samples were collected before dosing. PD samples: before dosing on days 1, 8, 15, 22, 25, 29, 35, 42, 56, 70, and 84. On dosing days, samples were collected before dosing.
APL2-102 Phase 1 Double-blind, randomized, placebo-controlled, single ascending dose (Japanese population)	Single center US	Complete with CSR	To assess the safety, tolerability, and PK of a single s.c. dose of pegcetacoplan in healthy Japanese participants Age range: 18-55 years inclusive BMI range: ≥18.5 to ≤32.0 kg/m^2 Weight range: ≥45.0 to ≤90.0 kg	20 Healthy participants 4 Placebo 16 Pegcetacoplan Cohort 1: 180 mg single s.c. dose Cohort 2: 360 mg single s.c. dose Cohort 3: 720 mg single s.c. dose Cohort 4: 1440 mg single s.c. dose	PK samples: before dosing and at 1, 4, 8, and 12 h after dosing, and on days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, and 43 PD samples: before dosing on day 1 and on days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, and 43

Study number Design	Single center or multicenter Location of centers	Status	Study objectives Study population	No. of participants Doses evaluated Duration of treatment	Sampling points
APL2-CP-PV-205 Phase 1 Single-dose, open-label nonrandomized, parallel	Single center New Zealand	Complete with CSR	To assess the PK, safety, and tolerability of a single 270-mg s.c. dose of pegcetacoplan in participants with renal impairment Age range: 18-80 years inclusive BMI range: ≥18.5 to ≤36.0 kg/m^2	16 participants: 8 participants with severe renal impairment and 8 matched controls 270 mg, single s.c. dose	PK samples: Before dosing and at 1, 2, 4, 8, and 12 h after dosing on day 1, and on days 2-8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, and 43 PD samples: Before dosing and at 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 240, 336, 408, 504, 576, 672, and 1008 h after dosing
APL2-201 Phase 2 Open-label, multiple-dose	Multicenter US	Complete with CSR	To establish preliminary efficacy and safety of pegcetacoplan in participants with complement-mediated glomerulopathies (IgAN, LN, PMN, and C3G) Age range: <u>Part A</u> 17-70 years <u>Part B</u> Participants with IgAN: 25-63 years Participants with C3G: 17-43 years BMI range: <u>Part A:</u> 16.9 to 37.6 kg/m^2 <u>Part B:</u> Participants with IgAN: 24.2 to 26.4 kg/m^2 Participants with C3G: 20.1 to 32.9 kg/m^2 Weight range: <u>Part A:</u> 49.6 to 153.0 kg <u>Part B:</u> Participants with IgAN: 81.2 to 125.9 kg	<u>Part A</u> 21 participants 360 mg s.c. qd for 48 weeks 1080 mg s.c. twice weekly at or after week 24 of part A <u>Part B</u> 12 participants 1080 mg s.c. twice weekly at or after week 24 of part A	PK samples: <u>Part A</u> Before dosing on days (weeks): 1 (1), 14 (2), 28 (4), 56 (8), 84 (12), 112 (16), 140 (20), 168 (24), 210 (30), 252 (36), 294 (42), 336 (48), 350 (50), 364 (52), 378 (54), 420 (60), 462 (66), 504 (72) <u>Part B</u> Before dosing on days (weeks): 336 (48) or T, T + 7D (48 + 1W), T + 14D (48 + 2W), T + 28 days (48 + 4W), 420 (60), 504 (72), 588 (≥84), early termination PD (complement) samples: <u>Part A</u> Study days (weeks): 1 (1), 14 (2), 28 (4), 56 (8), 84 (12), 112 (16), 140 (20), 168 (24), 210 (30), 252 (36), 294 (42), 336 (48), 350 (50), 364 (52), 504 (72) <u>Part B</u> 336 (48) or T, T + 7D (48 + 1W), T + 14D (48 + 2W), T + 28D (48 + 4W), 420 (60), 504 (72), 588 (≥84), early termination

Study number Design	Single center or multicenter Location of centers	Status	Study objectives Study population	No. of participants Doses evaluated Duration of treatment	Sampling points
			Participants with C3G: 64.0 to 95.6 kg		
APL2-C3G-204 Phase 2 Open-label, randomized, controlled	Multicenter US, Netherlands, France, Spain, Italy, Switzerland, Austria, UK, Argentina, Brazil, and Australia	Ongoing with CSR	To evaluate the efficacy and safety and to characterize the PK, PD, and immunogenicity of pegcetacoplan in participants with posttransplant recurrence of C3G or primary IC-MPGN Age range: 20-69 years BMI range: 18.37 to 28.58 kg/m^2 Weight range: 50.0 to 84.84 kg	Part A: 13 participants 1080 mg s.c. twice weekly for 52 weeks Part B: ongoing 1080 mg s.c. twice weekly	PK samples[a]: Part A Study days (weeks): 1 (1), 14 (2), 28 (4), 56 (8), 84 (12), 98 (14), 112 (16), 140 (20), 168 (24), 210 (30), 252 (36), 294 (42), 336 (48), 364 (52), 378 (54), 378 (54), 392 (56), 420 (60) PD (complement) samples: Part A Controlled portion; Study days (weeks): 1 (1), 14 (2), 28 (4), 56 (8), 84 (12) Noncontrolled portion: 98 (14), 112 (16), 140 (20), 168 (24), 210 (30), 252 (36), 294 (42), 336 (48), 364 (52), 378 (54), 378 (54), 392 (56), 420 (60)
APL2-C3G-310 Phase 3 Double-blinded, randomized, placebo-controlled	Multicenter Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Czechia, France, Germany, Israel, Italy, Japan, Netherlands, Poland, South Korea, Spain, Switzerland, UK, and US	Complete	To evaluate efficacy and safety of pegcetacoplan in participants with C3G or primary IC-MPGN including Japanese participants Age range: 12-74 years BMI range: 14.6 to 40.0 kg/m^2 Weight range: 30.6 to 101.9 kg	Part 2 (RCP): 124 participants 63 pegcetacoplan 61 placebo Pegcetacoplan or matching placebo s.c. twice weekly for 26 weeks. Adult and adolescent: ≥50 kg: 1080 mg s.c. for 1st dose, 1080 mg s.c. for 2nd dose, 1080 mg s.c. twice weekly for 52 weeks Adolescent: 35 to <50 kg: 648 mg for 1st dose, 810 mg for 2nd dose, 810 mg twice weekly	PK samples: Part 2 (RCP): Study days: 1, 28, 56, 84, 112, 140, 168, and 182 Part 3 (OLP): Study days: 196, 224, 252, 294, 336, and 364 Follow-up period Study days: 378, 392, and 420 PD (serum complement) samples: RCP: Screening and Study day (week): 1 (1), 28 (4), 56 (8), 84 (12), 112 (16)), 140 (20), 168 (24), and 182 (26)

Study number Design	Single center or multicenter Location of centers	Status	Study objectives Study population	No. of participants Doses evaluated Duration of treatment	Sampling points
				for 52 weeks Adolescent: 30 to <35 kg: 540 mg for 1st dose, 540 mg for 2nd dose, 648 mg twice weekly for 52 weeks Part 3 (OLP): 116 participants Pegcetacoplan s.c. twice weekly for 26 weeks	Part 3 (OLP): Study day (week): 196 (28), 224 (32), 252 (36), 336 (48), and 364 (52) Follow-up period Study days: 378 (54), 392 (56), and 420 (60)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; BMI = body mass index; C3G = C3 glomerulopathy; CSR = clinical study report; D = day; h = hours; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; IgAN = immunoglobulin A nephropathy; IV = intravenous; LN = lupus nephritis; OLP = open-label period; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; PMN = primary membranous nephropathy; qd = once daily; RCP = randomized controlled period; s.c. = subcutaneous; T = transition visit; UK = United Kingdom; US = United States; W = week.

a. During the controlled portion, PK and ADA samples were collected from participants in Group 1 only.

Source: Study APL-CP0713-1 CSR; Study APL2-102 CSR; Study APL2-CP-HV-401 CSR; Study APL-CP1014 CSR; Study APL2-101 CSR; Study APL2-CP PV-205 CSR; Study APL-CP0514 CSR; Study APL2-201 Interim CSR; Study APL2-201 Final CSR; Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR; Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR; Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR.

付録 2　APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験で得られた血清中ペグセタコプラン濃度

表 2.7.2-7　血清中ペグセタコプラン濃度（μg/mL）の時間推移

Visit/ timepoint	Mean (SD) [Minimum, maximum] n									
	Study APL2-201						Study APL2-C3G-204		Study APL2-C3G-310	
	Part A				Part B		Group 1 (N = 10)	Group 2 (N = 3)	Pegcetacoplan to pegcetacoplan (N = 62)	Placebo to pegcetacoplan (N = 57)
	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)				
	APL-2 360 mg qd	APL-2 360 mg qd	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 Twice weekly[a]	APL-2 Twice weekly[a]
Day 1 predose	0 (0) [0, 0] n = 4	0 (0) [0, 0] n = 7	NA	NA	NA	NA	0 (0) [0, 0] n = 9	- (-) [-, -] n = 0	0 (0) [0, 0] n = 61	0 (0) [0, 0] n = 57
Week 1 predose	NA	NA	NA	NA	473.5 (325.98) [243, 704] n = 2	- (-) [-, -] n = 0	NA	NA	NA	NA
Week 2 predose	564.8 (39.08) [523, 608] n = 4	574.0 (183.01) [374, 807] n = 6	NA	NA	NA	NA	476.80 (102.035) [315.0, 655.0] n = 10	- (-) [-, -] n = 0	NA	NA
Week 4 predose	715.3 (51.12) [639, 745] n = 4	612.6 (269.29) [137, 962] n = 7	NA	NA	466.5 (335.88) [229, 704] n = 2	- (-) [-, -] n = 0	695.44 (107.307) [519.0, 889.0] n = 9	- (-) [-, -] n = 0	730.3 (187.40) [317, 1290] n = 61	5.0 (0.00) [5, 5] n = 56
Week 8 predose	790.5 (100.66) [672, 916] n = 4	591.6 (293.41) [170, 976] n = 7	NA	NA	NA	NA	752.44 (121.997) [582.0, 975.0] n = 9	- (-) [-, -] n = 0	765.7 (177.54) [296, 1230] n = 61	5.0 (0.00) [5, 5] n = 56

Visit/ timepoint	Mean (SD) [Minimum, maximum] n									
	Study APL2-201						Study APL2-C3G-204		Study APL2-C3G-310	
	Part A				Part B		Group 1 (N = 10)	Group 2 (N = 3)	Pegcetacoplan to pegcetacoplan (N = 62)	Placebo to pegcetacoplan (N = 57)
	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)				
	APL-2 360 mg qd	APL-2 360 mg qd	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 Twice weekly[a]	APL-2 Twice weekly[a]
Week 12 predose	777.5 (128.86) [642, 895] n = 4	521.6 (297.16) [62, 901] n = 7	NA	NA	631.0 (125.28) [487, 715] n = 3	445.7 (263.07) [73, 841] n = 7	702.00 (229.497) [170.0, 909.0] n = 10	5.00 (-) [5.0, 5.0] n = 1	756.3 (177.21) [317, 1230] n = 61	5.0 (0.00) [5, 5] n = 55
Week 14 predose	NA	NA	NA	NA	NA	NA	742.11 (144.868) [486.0, 953.0] n = 9	115.67 (191.680) [5.0, 337.0] n = 3	NA	NA
Week 16 predose	695.8 (136.47) [530, 864] n = 4	525.9 (332.57) [54, 978] n = 7	NA	NA	NA	NA	773.56 (136.363) [551.0, 946.0] n = 9	349.00 (110.309) [271.0, 427.0] n = 2	715.8 (223.59) [131, 1220] n = 61	5.0 (0.00) [5, 5] n = 57
Week 20 predose	695.5 (330.17) [234, 964] n = 4	558.6 (401.66) [0, 1150] n = 7	NA	NA	NA	NA	815.33 (98.513) [685.0, 971.0] n = 9	509.00 (370.664) [101.0, 825.0] n = 3	733.9 (202.47) [280, 1210] n = 60	5.0 (0.00) [5, 5] n = 56
Week 24 predose	693.5 (259.65) [367, 918] n = 4	286.3 (362.56) [0, 694] n = 3	- (-) [-, -] n = 0	632.2 (642.70) [97, 1470] n = 4	755.5 (3.54) [753, 758] n = 2	504.4 (250.85) [182, 938] n = 7	781.67 (102.347) [602.0, 964.0] n = 9	545.70 (447.456) [50.1, 920.0] n = 3	727.7 (233.25) [5, 1340] n = 61	5.0 (0.00) [5, 5] n = 56
Week 26 predose	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	728.4 (220.87) [5, 1250] n = 59	5.0 (0.00) [5, 5] n = 55

Visit/ timepoint	Mean (SD) [Minimum, maximum] n									
	Study APL2-201						Study APL2-C3G-204		Study APL2-C3G-310	
	Part A				Part B		Group 1 (N = 10)	Group 2 (N = 3)	Pegcetacoplan to pegcetacoplan (N = 62)	Placebo to pegcetacoplan (N = 57)
	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)				
	APL-2 360 mg qd	APL-2 360 mg qd	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 Twice weekly[a]	APL-2 Twice weekly[a]
Week 28 predose	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	710.2 (225.40) [5, 1240] n = 60	313.0 (261.97) [5, 771] n = 56
Week 30 predose	609.8 (436.35) [26, 986] n = 4	108.6 (112.36) [29, 188] n = 2	- (-) [-, -] n = 0	466.2 (344.41) [0, 925] n = 5	NA	NA	614.57 (278.431) [5.0, 863.0] n = 7	686.67 (149.189) [542.0, 840.0] n = 3	NA	NA
Week 32 predose	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	700.3 (260.23) [5, 1210] n = 60	670.1 (201.56) [138, 1000] n = 57
Week 36 predose	600.5 (518.55) [29, 1040] n = 3	382.0 (237.59) [214, 550] n = 2	549.0 (-) [549, 549] n = 1	604.0 (322.49) [187, 1090] n = 5	521.0 (225.18) [263, 678] n = 3	279.5 (195.37) [0, 513] n = 7	651.89 (375.574) [5.0, 995.0] n = 9	509.33 (336.762) [146.0, 811.0] n = 3	726.6 (221.87) [42, 1190] n = 59	683.7 (267.01) [5, 1300] n = 57
Week 42 predose	457.5 (647.00) [0, 915] n = 2	702.0 (-) [702, 702] n = 1	625.0 (210.72) [476, 774] n = 2	542.5 (253.57) [252, 917] n = 6	NA	NA	642.44 (290.210) [5.0, 883.0] n = 9	514.67 (322.779) [159.0, 789.0] n = 3	705.8 (288.60) [5, 1260] n = 60	678.6 (270.65) [5, 1240] n = 54
Week 48 predose	NA	NA	492.8 (399.55) [0, 867] n = 4	473.7 (320.12) [110, 969] n = 6	544.0 (180.28) [344, 694] n = 3	251.5 (244.13) [0, 513] n = 6	602.13 (253.143) [19.2, 819.0] n = 9	535.67 (184.327) [358.0, 726.0] n = 3	721.3 (243.12) [77, 1280] n = 60	671.9 (259.99) [5, 1300] n = 56

Visit/ timepoint	Mean (SD) [Minimum, maximum] n									
	Study APL2-201						Study APL2-C3G-204		Study APL2-C3G-310	
	Part A				Part B		Group 1 (N = 10)	Group 2 (N = 3)	Pegcetacoplan to pegcetacoplan (N = 62)	Placebo to pegcetacoplan (N = 57)
	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)				
	APL-2 360 mg qd	APL-2 360 mg qd	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 Twice weekly[a]	APL-2 Twice weekly[a]
Week 52 predose	NA	NA	NA	NA	NA	NA	622.11 (289.408) [5.0, 846.0] n = 9	489.67 (254.528) [233.0, 742.0] n = 3	676.9 (303.28) [5, 1320] n = 60	706.3 (272.05) [5, 1450] n = 55
Week 60 predose	NA	NA	NA	NA	541.3 (256.63) [245, 690] n = 3	301.3 (175.07) [20, 488] n = 6	NA	NA	NA	NA
Week 72 predose	NA	NA	NA	NA	488.5 (269.41) [298, 679] n = 2	364.2 (75.47) [326, 499] n = 5	NA	NA	NA	NA
Week 84 predose	NA	NA	NA	NA	470.5 (174.66) [347, 594] n = 2	327.0 (189.83) [0, 486] n = 5	NA	NA	NA	NA
Week 96 predose	NA	NA	NA	NA	453.0 (202.23) [310, 596] n = 2	308.0 (98.29) [216, 446] n = 5	NA	NA	NA	NA
Week 108 predose	NA	NA	NA	NA	529.5 (210.01) [381, 678] n = 2	408.7 (208.54) [266, 648] n = 3	NA	NA	NA	NA

Visit/ timepoint	Mean (SD) [Minimum, maximum] n									
	Study APL2-201						Study APL2-C3G-204		Study APL2-C3G-310	
	Part A				Part B		Group 1 (N = 10)	Group 2 (N = 3)	Pegcetacoplan to pegcetacoplan (N = 62)	Placebo to pegcetacoplan (N = 57)
	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)				
	APL-2 360 mg qd	APL-2 360 mg qd	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 Twice weekly[a]	APL-2 Twice weekly[a]
Week 120 predose	NA	NA	NA	NA	545.0 (60.81) [502, 588] n = 2	344.6 (221.26) [70, 638] n = 5	NA	NA	NA	NA
Week 132 predose	NA	NA	NA	NA	472.5 (17.68) [460, 485] n = 2	285.5 (207.77) [0, 471] n = 4	NA	NA	NA	NA
Week 144 predose	NA	NA	NA	NA	546.0 (121.62) [460, 632] n = 2	234.2 (181.33) [0, 476] n = 5	NA	NA	NA	NA
Week 156 predose	NA	NA	NA	NA	536.0 (-) [536, 536] n = 1	276.7 (151.52) [59, 449] n = 5	NA	NA	NA	NA
Week 168 predose	NA	NA	NA	NA	428.5 (267.99) [239, 618] n = 2	186.0 (172.40) [0, 415] n = 4	NA	NA	NA	NA
Week 180 predose	NA	NA	NA	NA	510.0 (149.91) [404, 616] n = 2	371.5 (236.88) [204, 539] n = 2	NA	NA	NA	NA

Visit/ timepoint	Mean (SD) [Minimum, maximum] n									
	Study APL2-201						Study APL2-C3G-204		Study APL2-C3G-310	
	Part A				Part B		Group 1 (N = 10)	Group 2 (N = 3)	Pegcetacoplan to pegcetacoplan (N = 62)	Placebo to pegcetacoplan (N = 57)
	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)	IgAN (N = 4)	C3G (N = 7)				
	APL-2 360 mg qd	APL-2 360 mg qd	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 1080 mg twice weekly	APL-2 Twice weekly[a]	APL-2 Twice weekly[a]
Early term. (f/u), predose	NA	NA	NA	NA	61.3 (-) [61, 61] n = 1	63.0 (89.10) [0, 126] n = 2	NA	NA	NA	NA
Early term. (exit), predose	NA	NA	NA	NA	155.0 (219.20) [0, 310] n = 2	203.4 (228.75) [0, 467] n = 5	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; C3G = C3 glomerulopathy; CSR = clinical study report; early term = early termination; f/u = follow-up; IgAN = immunoglobulin A nephropathy; n = number of evaluable participants; N = number of participants in study group; NA = not applicable; qd = once daily; SD = standard deviation.
a. The dose amount dependent on the age and body weight.
Source: Study APL2-201 Final CSR Table 14.2.8; Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.52; Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.54.1a.

付録 3　APL2-C3G-310 試験から得られた日本人被験者の血清中ペグセタコプラン濃度

表 2.7.2-8　日本人被験者の血清中ペグセタコプラン濃度（μg/mL）の時間推移

Visit/timepoint	Study APL2-C3G-310		
	Pegcetacoplan to pegcetacoplan	Placebo to pegcetacoplan	
Subject ID	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 1 predose	LLOQ<(10.0)	LLOQ<(10.0)	LLOQ<(10.0)
Week 4 predose	558	LLOQ<(10.0)	LLOQ<(10.0)
Week 8 predose	592	LLOQ<(10.0)	LLOQ<(10.0)
Week 12 predose	635	LLOQ<(10.0)	LLOQ<(10.0)
Week 16 predose	438	LLOQ<(10.0)	LLOQ<(10.0)
Week 20 predose	351	LLOQ<(10.0)	LLOQ<(10.0)
Week 24 predose	LLOQ<(10.0)	LLOQ<(10.0)	LLOQ<(10.0)
Week 26 predose	160	LLOQ<(10.0)	LLOQ<(10.0)
Week 28 predose	13.2	444	207
Week 32 predose	LLOQ<(10.0)	431	483
Week 36 predose	42.3	346	478
Week 42 predose	16.3	290	508
Week 48 predose	76.9	303	500
Week 52 predose	66.8	444	477

Abbreviation: LLOQ = Lower limit of quantification.
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.12.1a

付録４　母集団薬物動態パラメータ

表 2.7.2-9　APL2-C3G-310 試験で採用した青年期の用法・用量の設定に用いた最終 PK モデルの推定パラメータ

Theta / Parameter (Units)	Final Estimate	ASE	%RSE	95% CI
1　CL (L/hr)	0.0124	0.000612	4.94	(0.0112, 0.0136)
2　V2 (L)	4.10	0.204	4.99	(3.70, 4.50)
3　KA (hr^{-1})	0.0394	0.00144	3.64	(0.0366, 0.0422)
4　F1	0.766	0.0394	5.14	(0.689, 0.843)
8　Lyophilized Formulation on F1	0.236	0.0388	16.5	(0.160, 0.312)
9　C3 on CL	-0.122	0.0135	11.0	(-0.149, -0.0957)
10 C3 on V2	-0.0740	0.0147	19.8	(-0.103, -0.0452)
11 PNH Phase 1 and 2 on CL	0.534	0.0609	11.4	(0.415, 0.653)
12 PNH Phase 3 on CL	0.346	0.0349	10.1	(0.277, 0.414)
16 WT on CL	0.536	0.0715	13.3	(0.396, 0.676)
28 WT on V2	0.875	0.0887	10.1	(0.701, 1.05)
Residual Variability (%)				
5 RE Healthy Subjects	19.7	0.312	1.58	(19.1, 20.3)
6 RE PNH Phase 1 and 2	32.0	0.979	3.05	(30.1, 34.0)
7 RE PNH Phase 3	11.3	0.385	3.40	(10.6, 12.1)
IIV (CV%)				
ETA1 – CL	19.5			(17.4, 21.4)
ρ(ETA1-CL, ETA2-V2)	0.640			
ETA2 – V2	21.5			(18.8, 24.0)
ETA3 – KA	46.4			(41.1, 51.2)
OFV	-6802.28			

ASE = asymptotic standard error; %RSE = percent relative standard error; 95% CI = 95 percent confidence interval; CL = clearance; V2 = volume of the central compartment; KA = first-order absorption rate constant; F1 = subcutaneous bioavailability; RE = proportional residual error; PNH = patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Phase 1 and 2=Phase 1 and 2 patient studies; Phase 3=Phase 3 patient studies; C3 = complement component C3; WT = body weight; IIV = inter-individual variability; CV = approximate coefficient of variation; OFV = objective function value

The following equations describe the covariate-parameter relationships in the final model:

$$CL_{ij} = TVCL \cdot \left[\frac{C3_{ij}}{1}\right]^{\theta_9} \cdot (1 + PNH2 \cdot \theta_{11}) \cdot (1 + PNH3 \cdot \theta_{12}) \cdot \left[\frac{WT_i}{70}\right]^{\theta_{16}} \cdot exp\,(\eta_i{}^{CL})$$

$$V2_{ij} = TVV2 \cdot \left[\frac{C3_i}{1}\right]^{\theta_{10}} \cdot \left[\frac{WT_i}{70}\right]^{\theta_{28}} \cdot exp\,(\eta_i{}^{V2})$$

$$KA_i = TVKA \cdot exp\,(\eta_i{}^{KA})$$

$$F1 = TVF1 \cdot (1 + FORM4 \cdot \theta_8)$$

where parameters are defined as follows:

- CL_{ij} is the clearance for the i^{th} subject at time j; $TVCL$ is the typical value of CL (θ_1); $\eta_i{}^{CL}$ is a random effect describing the i^{th} individual's deviation from the population CL
- θ_9 is the power describing the relationship between $C3_{ij}$ and CL centered on the median baseline C3 level of 1.0 g/L, where $C3_{ij}$ is the complement component C3 concentration for the i^{th} subject at time j

- θ_{11} is the proportional change in CL for patients with PNH enrolled in Phase 1 or 2 studies (PNH2 = 1 if Phase 1 or 2, and 0 if healthy subject or Phase 3)
- θ_{12} is the proportional change in CL for patients with PNH enrolled in Phase 3 (PNH3 = 1 if Phase 3, and 0 if healthy subject or Phase 1 or 2)
- θ_{16} is the power describing the relationship between WT_i and CL centered on a body weight of 70 kg, where WT_i is the baseline body weight for the i^{th} subject
- $V2_i$ is the central volume of distribution (V2) for the i^{th} subject at time j; $TVV2$ is the typical value of V2 (θ_2); η_i^{V2} is a random effect describing the i^{th} individual's deviation from the population V2
- θ_{10} is the power describing the relationship between $C3_{ij}$ and V2 centered on the median baseline C3 level of 1.0 g/L
- θ_{28} is the power describing the relationship between WT_i and V2 centered on a body weight of 70 kg, where WT_i is the baseline body weight for the i^{th} subject
- KA_i is the first-order absorption rate constant for the i^{th} subject; $TVKA$ is the typical value of KA (θ_2); η_i^{KA} is a random effect describing the i^{th} individual's deviation from the population KA
- $F1$ is the subcutaneous bioavailability for the i^{th} subject; TVF1 is the typical value of F1 (θ_4)
- θ_8 is the fractional change in F1 with the lyophilized formulation (FORM 4 = 1 if lyophilized formulation, and 0 if sorbitol, mannitol, or dextrose formulation)

Source: APL-EX20-CP-001, Table 2

表 2.7.2-10 C3G 若しくは一次性 IC-MPGN、又は発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者にペグセタコプランを反復皮下投与したときの血清中ペグセタコプラン PK パラメータ（推定値）

対象	N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{1wk} (µg*h/mL)	$t_{1/2}$(day)	CL(L/day)	VC(L)
C3G 又は一次性 IC-MPGN						
青年期被験者 [a]	55	841.1 (75.6)	137,400 (77.0)	11.48 (66.1)	0.2695 (75.1)	4.464 (41.7)
成人被験者 [b]	85	828.1 (41.5)	135,200 (42.6)	10.23 (43.4)	0.2938 (43.1)	4.336 (31.5)
発作性夜間ヘモグロビン尿症 [b]						
健康成人	124	904 (24)	147,549 (24)	10 (19)	0.269 (22)	3.9 (26)
成人被験者	115	671 (28)	108,541 (28)	7.4 (21) [c]	0.366 (25)	3.9 (31)

Abbreviations: AUC_{1wk} = area under the concentration curve over a 1-week interval; C3G = C3 glomerulopathy; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; N = number of participants in study group; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life; VC = (central) volume of distribution.
幾何平均値（CV%）
a. 体重に基づき異なる用量のペグセタコプランを皮下投与（50 kg 以上：1080 mg を週 2 回投与、35 kg 以上 50 kg 未満：開始用量 648 mg を投与後に 810 mg を週 2 回投与、30 kg 以上 35 kg 未満：開始用量及び 2 回目の用量 540 mg を投与後に 648 mg を週 2 回投与）
b. 1080 mg を週 2 回投与
c. ln (2)／（投与 16 週時点の CL/VC）
Source: POP PKPD Week 52 Report Table 23, 初回承認申請資料 M5.3.3.5.1.

表 2.7.2-11 最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

			Estimate	95% CI	RSE (%)	Shrinkage (%)
Structural model parameters						
CL (L/hr)	θ_1	Clearance	0.0123	0.0107, 0.0139	6.66	-
VC (L)	θ_2	Central volume	4.49	3.91, 5.08	6.65	-
KA (1/hr)	θ_3	Absorption rate constant	0.0375	0.0346, 0.0405	3.98	-
F1	θ_4	Bioavailability	0.767	0.668, 0.866	6.57	-
Covariate effect parameters						
FORM ~ F1	θ_8	Lyophilized powder formulation effect on bioavailability	0.213	0.121, 0.306	22.1	-
PNH ~ CL	θ_9	PNH patient status effect on clearance	0.249	0.159, 0.339	18.4	-
WT ~ CL	θ_{10}	Baseline body weight effect on clearance	0.560	0.389, 0.731	15.5	-
WT ~ VC	θ_{11}	Baseline body weight effect on central volume	0.816	0.624, 1.01	12.0	-
C3 ~ CL	θ_{15}	C3G patient status effect on clearance	-0.133	-0.206, -0.0610	27.7	-
C3 ~ VC	θ_{17}	C3G patient status effect on central volume	-0.290	-0.383, -0.198	16.2	-
Interindividual variance parameters						
IIV-CL	$\Omega_{(1,1)}$	Variance of clearance	0.126 [CV% = 36.6]	0.106, 0.146	8.04	3.60
IIV-VC	$\Omega_{(2,2)}$	Variance of central volume	0.0780 [CV% = 28.5]	0.0595, 0.0965	12.1	24.1
IIV-KA	$\Omega_{(3,3)}$	Variance of absorption rate constant	0.296 [CV% = 58.7]	0.226, 0.366	12.1	31.9
Interindividual covariance parameters						
IIV-VC:CL	$\Omega_{(2,1)}$	Covariance of central volume and clearance	0.0302 [Corr = 0.305]	0.0155, 0.0449	-	-
Residual Error						
Healthy	θ_5	Healthy subject log-additive residual error	0.200	0.194, 0.206	1.57	-
PNH Study 514	θ_6	Study 514 PNH patient log-additive residual error	0.360	0.321, 0.399	5.55	-
PNH Late Phase	θ_7	Late-phase PNH patient log-additive residual error	0.199	0.192, 0.205	1.65	-
C3G Study 201	θ_{12}	Study 201 C3G patient log-additive residual error	0.702	0.619, 0.786	6.08	-
C3G Late Phase	θ_{14}	Late phase C3G patient log-additive residual error	0.305	0.291, 0.319	2.33	-

Abbreviations: C3G = C3 glomerulopathy; CI = confidence interval; CL = clearance; Corr = correlation; CV = coefficient of variation; F1 = subcutaneous bioavailability; KA = absorption rate constant; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RSE = relative standard error; SE = standard error; VC = (central) volume of distribution; WT = weight.
Notes:
CI = estimate ±1.96 × SE
CV% of log-normal omegas = sqrt(exp[estimate]-1) × 100
CV% of proportional error = sqrt(estimate) × 100

Note: Model parameters are defined as outlined below.

$$F1_i = \theta_{F1} \cdot (1 + FORM_i \cdot \theta_{F1,Formulation})$$

$$KA_i = \theta_{\mathrm{KA}} \cdot \exp(\eta_i^{KA})$$

$$CL_i = \theta_{CL} \cdot \left(\frac{WT_i}{70\ kg}\right)^{\theta_{WT,CL}} \cdot \left(\frac{C3_i}{0.7\ g/L}\right)^{\theta_{C3,CL}} \cdot (1 + PNH_i \cdot \theta_{CL,PNH}) \cdot \exp(\eta_i^{CL})$$

$$VC_i = \theta_{VC} \cdot \left(\frac{WT_i}{70\ kg}\right)^{\theta_{WT,VC}} \cdot \left(\frac{C3_i}{0.7 g/L}\right)^{\theta_{C3,VC}} \cdot \exp(\eta_i^{VC})$$

Source: POP PKPD Week 52 Report Table 20.

付録 5 母集団薬物動態／薬力学パラメータ

表 2.7.2-12 uPCR 最終モデルのパラメータ推定値

			Estimate	95% CI	RSE (%)	Shrinkage (%)
Structural Model Parameters						
BASE	θ_1	Baseline uPCR – FMU (mg/g)	1600	1370, 1840	7.51	-
SLOPE	θ_2	Disease Progression Rate (mg/g/hr)	0.00	FIXED	-	-
IMAX	θ_3	Maximum Treatment Effect	0.679	0.624, 0.735	4.18	-
IC_{50}	θ_4	Biophase Compartment Concentration to Achieve 50% IMAX (μg/mL)	109	50.3, 167	27.4	-
KE0	θ_5	Biophase Distribution Rate Constant (1/hr)	0.000572	0.000339, 0.000806	20.8	-
Covariate Effect Parameters						
ALB~BASE	θ_6	Baseline Albumin on BASE	-2.11	-2.73, -1.48	15.1	-
EGFR~BASE	θ_8	Baseline eGFR on BASE	-0.295	-0.553, -0.0373	44.6	-
Interindividual Variance Parameters						
IIV-BASE	$\Omega_{(1,1)}$	Variance of BASE	0.583 [CV%=88.9]	0.440, 0.726	12.5	3.37
IIV-SLOPE	$\Omega_{(2,2)}$	Variance of SLOPE	0.0491	0.0265, 0.0717	23.5	17.1
Residual SD						
uPCR	$\Sigma_{(1,1)}$	Log-additive error	0.191	0.179, 0.203	3.21	5.42
OFV		Objective Function Value	−583.848			
CN		Condition Number	18.8074			

Abbreviations: CI = confidence interval; CN = condition number; CV = coefficient of variation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FMU = first morning urine; IC_{50} = half maximal inhibitory concentration; IIV = interindividual variability; IMAX = maximum proportional treatment effect; KE0 = biophase compartment distribution rate constant ; OFV = objective function value; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio; RSE = relative standard error; SD = standard deviation
Note: Model parameters are defined as outlined below.

$$uPCR_i(t) = (BASE_i + SLOPE_i \cdot t) \cdot \frac{Imax \cdot CE_i(t)}{IC50 + CE_i(t)}$$

$$BASE_i = \theta_{Baseline} \cdot \left(\frac{ALB_i}{3.5\ g/dL}\right)^{\theta_{base,alb}} \cdot \left(\frac{eGFR_i}{90\ mL/min/m^2}\right)^{\theta_{base,egfr}} \cdot \exp(\eta_i^{Base})$$

$$Imax_i = \theta_{imax}$$

$$IC50_i = \theta_{IC50} \cdot \exp(\eta_i^{IC50})$$

$$SLOPE_i = \theta_{Slope} + \eta_i^{Slope}$$

$$\frac{dCE}{dt} = KEO \cdot CP - KEO \cdot CE$$

Source: POP PKPD Week 52 Report Table 37

付録 6 抗薬物抗体アッセイの結果

表 2.7.2-13 APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験から得られた抗ペグセタコプランペプチド抗体の結果の要約

Population	Statistics	Study APL2-C3G-310			Study APL2-C3G-204	Study APL2-201	
		26-week RCP		Overall for RCP and OLP	Part A: 52-week period	Parts A + B	
		C3G and primary IC-MPGN			C3G and primary IC-MPGN[a]	C3G	IgAN
		Placebo	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan
Sample-level information							
Unevaluable samples	n	0	0	0	0	0	0
Evaluable samples	n	239	247	722	88	180	95
ADA-positive samples	n (%)	2 (0.8)	21 (8.5)	65 (9.0)	0	44 (24.4)	16 (16.8)
Baseline ADA positive	n (%)	2 (100)	0	2 (3.1)	0	0	0
Titer range	Min, max	<25, <25	-	<25, <25	-	-	-
Postdose ADA positive	n (%)	0	21 (100)	63 (96.9)	0	44 (100)	16 (100)
Titer range	Min, max	--	<25, 800	<25, 800	-	<25, 1600	<25, 400
NAb positive samples	n (%)	0	3 (14.3)	14 (21.5)	0	16 (36.4)	0
NAb negative samples	n (%)	2 (100)	17 (81.0)	46 (70.8)	0	28 (63.6)	16 (100)
NAb inconclusive samples	n (%)	0	1 (4.8)	5 (7.7)	0	0	0
ADA-negative samples	n (%)	237 (99.2)	219 (88.7)	635 (88.0)	88 (100)	133 (73.9)	78 (82.1)
ADA-inconclusive samples	n (%)	0	7 (2.8)	22 (3.0)	0	3 (1.7)	1 (1.1)
Participant-level information							
Participants with a baseline sample result	n (%)	61 (100)	62 (98.4)	123 (99.2)	9 (100)	7 (100)	4 (100)
Participants with preexisting ADA	n (%)	2 (3.3)	0	2 (1.6)	0	0	0
Evaluable participants	n (%)	61 (100)	62 (98.4)	123 (99.2)	13 (100)	7 (100)	4 (100)
ADA-positive participants/ADA incidence	n (%)	0	14 (22.6)	36 (29.3)	0	3 (42.9)	3 (75.0)
Treatment-emergent response	n (%)	0	14 (22.6)	36 (29.3)	0	3 (42.9)	3 (75.0)
Transient ADA response	n (%)	0	2 (3.2)	8 (6.5)	0	0	2 (50.0)
Persistent ADA response	n (%)	0	12 (19.4)	28 (22.8)	0	3 (42.9)	1 (25.0)
Unclassified response	n (%)	0	0	0	0	0	0
Treatment-boosted response	n (%)	0	0	0	0	0	0

Population	Statistics	Study APL2-C3G-310			Study APL2-C3G-204	Study APL2-201	
		26-week RCP		Overall for RCP and OLP	Part A: 52-week period	Parts A + B	
		C3G and primary IC-MPGN			C3G and primary IC-MPGN[a]	C3G	IgAN
		Placebo	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan
Transient ADA response	n (%)	0	0	0	0	0	0
Persistent ADA response	n (%)	0	0	0	0	0	0
Unclassified response	n (%)	0	0	0	0	0	0
ADA-negative participants	n (%)	61 (100)	47 (75.8)	86 (69.9)	9 (69.2)	4 (57.1)	1 (25.0)
ADA-inconclusive participants	n (%)	0	1 (1.6)	1 (0.8)	4 (30.8)	0	0
Participants with a predose or postdose sample result	n (%)	61 (100)	63 (100)	124 (100)	13 (100)	7 (100)	4 (100)
Participants with NAbs	n (%)	0	2 (3.2)	8 (6.5)	0	2 (28.6)	0
ADA prevalence	n (%)	2 (3.3)	14 (22.2)	38 (30.6)	0	3 (42.9)	3 (75.0)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; C3G = C3 glomerulopathy; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; IgAN = immunoglobulin A nephropathy; n = number of unique participants in the statistic; NAb = neutralizing antibody; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period.

a. Participants in this study had posttransplant recurrence of C3G or primary IC-MPGN in their renal allograft.

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.56.1, Table 14.1.56.1a, Table 14.1.56.2, and Table 14.1.56.2a; Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.54 and Table 14.1.55; and Study APL2-201 Final CSR Table 14.3.2.8.1 and Table 14.3.2.8.2.

表 2.7.2-14 APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験から得られた抗 PEG 抗体の結果の要約

	Statistic	Study APL2-C3G-310			Study APL2-C3G-204	Study APL2-201	
		26-week RCP		Overall for RCP and OLP	Part A: 52-week period	Parts A + B	
		C3G and primary IC-MPGN			C3G and primary IC-MPGN[a]	C3G	IgAN
		Placebo	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan
Sample-level information							
Unevaluable samples	n	0	0	0	0	0	0
Evaluable samples	n	239	247	722	88	182	94
ADA-positive samples	n (%)	142 (59.4)	111 (44.9)	363 (50.3)	31 (35.2)	77 (42.3)	55 (57.9)
Baseline ADA positive	n (%)	36 (25.4)	40 (36.0)	76 (20.9)	5 (16.1)	2 (2.6)	4 (7.3)
Titer range	Min, max	10, 2560	<10, 2560	<10, 2560	10, 2560	10, 160	40, 640
Postdose ADA positive	n (%)	106 (74.6)	71 (64.0)	287 (79.1)	26 (83.9)	75 (97.4)	51 (92.7)
Titer range	Min, max	<10, 1280	<10, 5120	<10, 5120	<10, 2560	10, 320	10, 5120
ADA-negative samples	n (%)	97 (40.6)	136 (55.1)	359 (49.7)	57 (64.8)	105 (57.7)	39 (41.1)
ADA-inconclusive samples	n (%)	0	0	0	0	0	0
Participant-level information							
Participants with a baseline sample result	n (%)	61 (100)	62 (98.4)	123 (99.2)	9 (100)	7 (100)	4 (100)
Participants with preexisting ADA	n (%)	36 (59.0)	41 (66.1)	77 (62.6)	5 (55.6)	2 (28.6)	4 (100)
Evaluable participants	n (%)	61 (100)	62 (98.4)	123 (99.2)	13 (100)	7 (100)	4 (100)
ADA-positive participants /ADA incidence	n (%)	13 (21.3)	7 (11.3)	33 (26.8)	0	3 (42.9)	1 (25.0)
Treatment-emergent response	n (%)	6 (9.8)	2 (3.2)	16 (13.0)	0	3 (42.9)	0
Transient ADA response	n (%)	2 (3.3)	0	2 (1.6)	0	1 (14.3)	0
Persistent ADA response	n (%)	4 (6.6)	2 (3.2)	14 (11.4)	0	2 (28.6)	0
Unclassified response	n (%)	0	0	0	0	0	0
Treatment-boosted response	n (%)	7 (11.5)	5 (8.1)	17 (13.8)	0	0	1 (25.0)

	Statistic	Study APL2-C3G-310			Study APL2-C3G-204	Study APL2-201	
		26-week RCP		Overall for RCP and OLP	Part A: 52-week period	Parts A + B	
		C3G and primary IC-MPGN			C3G and primary IC-MPGN[a]	C3G	IgAN
		Placebo	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan
Transient ADA response	n (%)	2 (3.3)	2 (3.2)	5 (4.1)	0	0	1 (25.0)
Persistent ADA response	n (%)	5 (8.2)	3 (4.8)	12 (9.8)	0	0	0
Unclassified response	n (%)	0	0	0	0	0	0
ADA-negative participants	n (%)	48 (78.7)	54 (87.1)	89 (72.4)	9 (69.2)	3 (42.9)	2 (50.0)
ADA-inconclusive participants	n (%)	0	1 (1.6)	1 (0.8)	4 (30.8)	1 (14.3)	1 (25.0)
Participants with a predose or postdose sample result	n (%)	61 (100)	63 (100)	124 (100)	13 (100)	7 (100)	4 (100)
Participants with NAbs	n (%)	NA	NA	NA	0	NA	NA
ADA prevalence	n (%)	42 (68.9)	43 (68.3)	93 (75.0)	5 (38.5)	5 (71.4)	4 (100)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; C3G = C3 glomerulopathy; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; IgAN = immunoglobulin A nephropathy; n = number of unique participants in the statistic; NA = not applicable; NAb = neutralizing antibody; OLP = open-label period; PEG = polyethylene glycol; RCP = randomized controlled period.
a. Participants in this study had posttransplant recurrence of C3G or primary IC-MPGN in their renal allograft.
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.57.1, Table 14.1.57.1a, Table 14.1.57.2, and Table 14.1.57.2a; Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.54 and Table 14.1.55; and Study APL2-201 Final CSR Table 14.3.2.8.1 and Table 14.3.2.8.2.

表 2.7.2-15 APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験から得られた抗ペグセタコプランペプチド抗体の結果を併合した要約

Participant-level information	Study APL2-201 (N = 8)	Study APL2-C3G-204 (N = 13)	Study APL2-C3G-310 (N = 119)	Total (N = 140)
Total participants	8 (100.0%)	13 (100.0%)	119 (100.0%)	140 (100.0%)
Baseline sample result	8 (100.0%)	9 (69.2%)	118 (99.2%)	135 (96.4%)
Preexisting positive	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	2 (1.5%)
Evaluable participants	8 (100.0%)	9 (69.2%)	118 (99.2%)	135 (96.4%)
Positive[a]	3 (37.5%)	0 (0.0%)	36 (30.5%)	39 (28.9%)
Treatment emergent	3 (37.5%)	0 (0.0%)	36 (30.5%)	39 (28.9%)
Treatment boosted	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Negative	5 (62.5%)	9 (100.0%)	82 (69.5%)	96 (71.1%)
Inconclusive	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Prevalence	3 (37.5%)	0 (0.0%)	38 (31.9%)	41 (29.3%)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; N = number of participants in study group.
Note: Percentages for preexisting ADA are based on the number of participants with a baseline sample result. Percentages for ADA response are based on the number of evaluable participants. Percentages for ADA prevalence are based on the total number of participants.
a. Positive category represents incidence of immunogenicity
Source: POP PKPD Week 52 Report Table 12.

表 2.7.2-16 APL2-201 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-310 試験から得られた抗 PEG 抗体の結果を併合した要約

Participant-level Information	APL2- 201 (N = 8)	APL2-C3G-204 (N = 13)	APL2-C3G-310 (N = 119)	Total (N = 140)
Total participants	8 (100.0%)	13 (100.0%)	119 (100.0%)	140 (100.0%)
Baseline sample result	8 (100.0%)	9 (69.2%)	118 (99.2%)	135 (96.4%)
Preexisting positive	3 (37.5%)	5 (55.6%)	73 (61.9%)	81 (60.0%)
Evaluable participants	8 (100.0%)	9 (69.2%)	118 (99.2%)	135 (96.4%)
Positive[a]	3 (37.5%)	0 (0.0%)	32 (27.1%)	35 (25.9%)
Treatment emergent	3 (37.5%)	0 (0.0%)	15 (12.7%)	18 (13.3%)
Treatment boosted	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17 (14.4%)	17 (12.6%)
Negative	5 (62.5%)	9 (100.0%)	86 (72.9%)	100 (74.1%)
Inconclusive	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Prevalence	6 (75.0%)	5 (38.5%)	88 (73.9%)	99 (70.7%)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; N = number of participants in study group; PEG = polyethylene glycol.
Note: Percentages for preexisting ADA are based on the number of participants with a baseline sample result. Percentages for ADA response are based on the number of evaluable participants. Percentages for ADA prevalence are based on the total number of participants.
a. Positive category represents incidence of immunogenicity
Source: POP PKPD Week 52 Report Table 13.

表 2.7.2-17 APL2-C3G-310 試験の日本人被験者から得られた抗ペグセタコプランペプチド抗体の要約

	Study APL2-C3G-310											
	Pegcetacoplan to pegcetacoplan				Placebo to pegcetacoplan							
Subject ID	[redacted]				[redacted]				[redacted]			
Analysis Visit	Screening Result	Confirmation Assay			Screening Result	Confirmation Assay			Screening Result	Confirmation Assay		
		Result	Titer	NAb Results		Result	Titer	NAb Results		Result	Titer	NAb Results
Baseline	Negative	NA	NA	NA	Negative	NA	NA	NA	Negative	NA	NA	NA
Week 4	Negative	NA	NA	NA	Negative	NA	NA	NA	Negative	NA	NA	NA
Week 16	Positive	Positive	50	Negative	Negative	NA	NA	NA	Negative	NA	NA	NA
Week 24	Positive	Positive	<25	Negative	Negative	NA	NA	NA	Negative	NA	NA	NA
Week 36	Negative	NA	NA	NA	Negative	NA	NA	NA	Negative	NA	NA	NA
Week 52	Positive	Negative	NA	NA	Negative	NA	NA	NA	Negative	NA	NA	NA

Abbreviations: NA = not applicable; NAb = neutralizing antibody.
Note: Baseline is defined as the most recent non-missing measurement prior to taking the first dose of investigational product.
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.14.1a

表 2.7.2-18 APL2-C3G-310 試験の日本人被験者から得られた抗 PEG 抗体の要約

	Study APL2-C3G-310								
	Pegcetacoplan to pegcetacoplan			Placebo to pegcetacoplan					
Subject ID	[redacted]			[redacted]			[redacted]		
Analysis Visit	Screening Result	Confirmation Assay		Screening Result	Confirmation Assay		Screening Result	Confirmation Assay	
		Result	Titer		Result	Titer		Result	Titer
Baseline	Positive	Positive	160	Positive	Negative	NA	Negative	NA	NA
Week 4	Positive	Positive	160	Positive	Negative	NA	Negative	NA	NA
Week 16	Positive	Positive	320	Positive	Positive	20	Negative	NA	NA
Week 24	Positive	Positive	160	Positive	Positive	10	Negative	NA	NA
Week 36	Positive	Positive	320	Positive	Positive	20	Negative	NA	NA
Week 52	Positive	Positive	320	Positive	Positive	160	Negative	NA	NA

Abbreviations: NA = not applicable; PEG = polyethylene glycol.
Note: Baseline is defined as the most recent non-missing measurement prior to taking the first dose of investigational product.
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.14.2a