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

2.7.3　臨床的有効性の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 ペグセタコプランの臨床開発計画 7
2.7.3.1.1.1 臨床的有効性を提示したデータ及び統合計画 15
2.7.3.1.2 重要な有効性の結果の要約 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1 APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間 19
2.7.3.2.1.1 対象集団 20
2.7.3.2.1.2 目的及び有効性の評価項目 21
2.7.3.2.1.3 症例数及び統計解析方法 21
2.7.3.2.1.4 被験者の内訳 23
2.7.3.2.1.5 有効性の結果の要約 24
2.7.3.2.2 APL2-C3G-204 試験 25
2.7.3.2.2.1 対象集団 25
2.7.3.2.2.2 目的及び有効性の評価項目 26
2.7.3.2.2.3 症例数及び統計解析方法 26
2.7.3.2.2.4 被験者の内訳 27
2.7.3.2.2.5 有効性の結果の要約 27
2.7.3.2.3 APL2-C3G-314 試験 27
2.7.3.2.3.1 対象集団 27
2.7.3.2.3.2 目的及び有効性の評価項目 27
2.7.3.2.3.3 症例数及び統計解析方法 28
2.7.3.2.3.4 被験者の内訳 29
2.7.3.2.3.5 有効性の結果の要約 29
2.7.3.2.4 APL2-201 試験 29
2.7.3.2.4.1 対象集団 30
2.7.3.2.4.2 目的及び有効性の評価項目 30
2.7.3.2.4.3 症例数及び統計解析方法 30
2.7.3.2.4.4 被験者の内訳 32
2.7.3.2.4.5 有効性の結果の要約 32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.3.3.1 評価資料（APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間） 34
2.7.3.3.1.1 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 34
2.7.3.3.1.2 主要評価項目（ベースラインと比較した Week 26 の尿中タンパク／クレアチニン比の対数変換比） 38

2.7.3.3.1.3 主な副次評価項目 40
2.7.3.3.1.4 その他の副次評価項目及び探索的評価項目 44
2.7.3.3.2 評価資料（APL2-C3G-204 試験） 45
2.7.3.3.2.1 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性....45
2.7.3.3.2.2 有効性の主要評価項目の結果....45
2.7.3.3.3 参考資料（APL2-201 試験 Part A） 46
2.7.3.3.3.1 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性....46
2.7.3.3.3.2 APL2-201 試験 Part A の C3G 患者の有効性の結果....47
2.7.3.3.4 全有効性試験の結果の比較検討....47
2.7.3.3.4.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験間での腎移植後の被験者の uPCR、eGFR 及び C3c 染色の比較....55
2.7.3.3.5 部分集団における結果の比較....57
2.7.3.3.5.1 基礎疾患の種類 59
2.7.3.3.5.2 年齢 61
2.7.3.3.5.3 腎移植歴....62
2.7.3.3.6 日本人集団の解析の結果 65
2.7.3.3.6.1 被験者の内訳....65
2.7.3.3.6.2 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性....65
2.7.3.3.6.3 主要評価項目（ベースラインと比較した Week 26 の尿中タンパク／クレアチニン比の対数変換比） 65
2.7.3.3.6.4 主な副次評価項目 66
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
2.7.3.4.1 成人患者の用法・用量....67
2.7.3.4.2 青年期患者の用法・用量....67
2.7.3.4.3 日本人患者の用法・用量....68
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性....69
2.7.3.5.1 APL2-C3G-310 試験の非盲検期間....69
2.7.3.5.1.1 Week 52 の uPCR の解析 70
2.7.3.5.1.2 Week 52 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合....71
2.7.3.5.1.3 Week 52 に 50%以上のタンパク尿減少を達成した被験者の割合 71
2.7.3.5.1.4 腎生検での病理組織学的評価項目....71
2.7.3.5.1.5 Week 52 の推算糸球体濾過量のベースラインからの変化量....72
2.7.3.5.2 APL2-C3G-314 試験....73
2.7.3.5.3 APL2-C3G-204 試験の Week 52....74
2.7.3.5.3.1 Week 52 の腎生検での C3c 染色の減少 74
2.7.3.5.3.2 推算糸球体濾過量の安定又は改善....75
2.7.3.5.3.3 推算糸球体濾過量のベースラインからの変化量及び変化率....75

2.7.3.5.4 APL2-201 試験の Part B 75

表目次

表 2.7.3-1 C3G 又は一次性 IC-MPGN に対するペグセタコプランの臨床的有効性を裏付ける臨床試験の要約..... 8
表 2.7.3-2 ベースラインの人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....35
表 2.7.3-3 ベースラインの主な疾患特性（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....36
表 2.7.3-4 MMRM でベースラインと比較した無作為化投与期間（Week 26）の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....38
表 2.7.3-5 Week 26 の主な有効性の副次評価項目の結果（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....40
表 2.7.3-6 Week 26 のその他の副次評価項目の結果（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....44
表 2.7.3-7 Week 12 に腎生検で C3c 染色が減少した被験者数及び割合（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-204 試験）.....46
表 2.7.3-8 C3G 又は一次性 IC-MPGN に対するペグセタコプランの臨床的有効性を裏付ける臨床試験の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びに試験の進捗状況.....50
表 2.7.3-9 基礎疾患別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....59
表 2.7.3-10 基礎疾患別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....60
表 2.7.3-11 年齢別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....61
表 2.7.3-12 年齢別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....62
表 2.7.3-13 腎移植歴別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....63
表 2.7.3-14 腎移植歴別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....64
表 2.7.3-15 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（APL2-C3G-310 試験、日本人被験者）.....65

表 2.7.3-16 ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比（APL2-C3G-310 試験、日本人被験者）.....65
表 2.7.3-17 主な副次評価項目の結果（APL2-C3G-310 試験、日本人被験者）.....66
表 2.7.3-18 C3G 又は一次性 IC-MPGN の臨床開発プログラムでの被験者の追跡調査の要約（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）.....69
表 2.7.3-19 Week 52 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....71
表 2.7.3-20 Week 52 の eGFR の実測値及びベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....72
表 2.7.3-21 MMRM でベースラインと比較した Week 52 の eGFR の変化量の解析（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....72

図目次

図 2.7.3-1 試験デザイン（APL2-C3G-310 試験）.....20
図 2.7.3-2 試験デザイン（APL2-C3G-204 試験 Part A）.....25
図 2.7.3-3 試験デザイン（APL2-201 試験）.....29
図 2.7.3-4 MMRM でベースラインと比較した 26 週間の無作為化投与期間の来院別及び投与群別の uPCR の対数変換比の幾何平均値（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....39
図 2.7.3-5 MMRM でベースラインと比較した無作為化投与期間（Week 26）の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....43
図 2.7.3-6 部分集団別のベースラインから無作為化投与期間（Week 26）の uPCR の変化量の幾何平均値の比のフォレストプロット（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....58
図 2.7.3-7 来院別及び投与群別の MMRM でベースラインと比較した 52 週間の早朝第一尿の uPCR の幾何平均値（95%信頼区間）（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）.....70
図 2.7.3-8 Re-Aligned ベースラインと比較した早朝第一尿の uPCR の幾何平均値の比（95%信頼区間）（Re-Aligned ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-314 試験）.....73
図 2.7.3-9 Re-Aligned ベースラインからの eGFR の変化量の平均値（SE）（Re-Aligned ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-314 試験）.....74

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）
ACEi	Angiotensin-converting enzyme inhibitors	アンジオテンシン変換酵素阻害剤
AH50	Alternative complement pathway hemolytic activity	第二経路の補体価
ARB	Angiotensin receptor blockers	アンジオテンシン受容体拮抗剤
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療化学分類
C3G	C3 glomerulopathy	C3 腎症
C3NeF	C3 nephritic factor	C3 腎炎因子
CH50	Classical pathway hemolytic assay	古典的溶血性補体経路活性
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESRD	End stage renal disease	末期腎疾患
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準
GLOSEN	Group for the study of glomerular diseases of the Spanish Society for Nephrology	—
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICE	Intercurrent event	中間事象
IC-MPGN	Immune complex membranoproliferative glomerulonephritis	免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎
IgAN	IgA nephropathy	IgA 腎症
ITT	Intent-to-treat	—
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
LN	Lupus nephritis	ループス腎炎
LS	Least square	最小二乗
MMRM	Mixed effect model for repeated measures	反復測定による混合効果モデル
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PMN	Primary membranous nephropathy	一次性膜性糸球体腎炎
PP	Per-protocol	治験実施計画書に適合した
RaDaR	UK National Registry of Rare Kidney Diseases	—
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
SE	Standard error	標準誤差
SGLT2	Sodium glucose co-transporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送体2
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
uPCR	Urine protein-to-creatinine ratio	尿中タンパク／クレアチニン比

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　ペグセタコプランの臨床開発計画

ペグセタコプランの臨床開発プログラムは、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）を有する患者を対象とした 4 試験（評価資料 2 試験及び参考資料 2 試験）で構成された（表 2.7.3-1）。主要な試験である APL2-C3G-310 試験（評価資料）は、C3G 又は一次性 IC-MPGN（腎移植歴の有無を問わない）を有する 12 歳以上の患者を対象としたプラセボ対照、二重盲検、第 3 相試験であり、26 週間の無作為化投与期間及びその後の 26 週間の非盲検投与期間で構成された。APL2-C3G-314 試験（参考資料）は、APL2-C3G-310 試験の被験者を対象とした長期継続試験であった。第 2 相試験として、腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランの安全性及び有効性を評価した APL2-C3G-204 試験（評価資料）、並びに腎移植歴のない C3G を有する 16 歳以上の患者をコホートの 1 つとして含む非盲検試験である APL2-201 試験（参考資料）を実施した。

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。

また、C3G 及び一次性 IC-MPGN は小児にも発現する予後不良の疾患であり、既承認薬がなかったことからも、ペグセタコプランを海外に遅れることなく日本でも使用できるようにするためには、国際共同試験に参加することが最善と判断した。

表 2.7.3-1 C3G 又は一次性 IC-MPGN に対するペグセタコプランの臨床的有効性を裏付ける臨床試験の要約

試験番号／デザイン（添付資料番号）	単施設／多施設共同 治験実施医療機関数（地域）	進捗状況	試験の目的／主要評価項目／試験対象集団	被験者数／用法及び用量／投与期間	スクリーニング時の年齢／性別／人種／体重	結果の要約
評価資料						

APL2-C3G-310 試験
 	
第 3 相
無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
 	
（Week 26：M5.3.5.1.2-1、Week 52：M5.3.5.1.2-2）
	多施設共同
	
	122 施設、19 ヵ国（アルゼンチン 3 施設、オーストラリア 4 施設、オーストリア 2 施設、ベルギー4 施設、ブラジル 14 施設、カナダ 2 施設、チェコ 2 施設、フランス 11 施設、ドイツ 6 施設、イスラエル 2 施設、イタリア 10 施設、日本 8 施設、オランダ 3 施設、ポーランド 2 施設、韓国 4 施設、スペイン 8 施設、スイス 3 施設、英国 9 施設、米国 25 施設）
		完了
		CSR（Week 26 及び Week 52）（完全な報告書）
			主要目的：
			C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの有効性をタンパク尿の減少に基づいてプラセボと比較して評価する
			
			主要評価項目：
			ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比
			
			試験対象集団：
			C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断された成人及び青年期（12～17 歳）の患者（腎移植の有無を問わない）
				124 例［日本人被験者 3 例（ペグセタコプラン群 1 例及びプラセボ群 2 例）］
				ペグセタコプラン群 63 例、プラセボ群 61 例
				
				ペグセタコプランを週 2 回皮下投与（52 週間）
				成人（体重を問わない）及び体重 50 kg 以上の青年期被験者：1080 mg
				体重 35～50 kg 未満の青年期被験者：初回用量 648 mg 及びその後
					年齢の平均値（SD）：26.0（15.86）歳（青年期 55 例、成人 69 例）
					
					性別：
					女性 70 例、男性 54 例
					
					人種：
					白人 91 例、アジア人 18 例、黒人 1 例、アメリカ先住民／アラスカ先住民 1 例、その他 13 例
						主要評価項目：
						Week 26 に 3 日連続で採取した早朝第一尿検体の uPCR を、プラセボ群と比較したペグセタコプラン群の相対減少率は 68.1%であった（P<0.0001）。
						
						副次評価項目：
						• 腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合：ペグセタコプラン群 49.21%、プラセボ群 3.28%（オッズ比の比較：P<0.0001）
						• uPCR が 50%以上減少した被験者の割合：ペグセタコプラン群 60.32%、プラセボ群 4.92%（オッズ比の比較：P<0.0001）
						• 腎生検が評価可能な被験者について：
						  • ベースラインと比較した Week 26 の C3G histologic index スコアの活動性スコアの変化量：ペグセタコプラン群 −3.482、プラセボ群−2.480（P=0.2753）
						  • 腎生検で Week 26 にベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合：ペグセタコプ

試験番号／デザイン（添付資料番号）	単施設／多施設共同 治験実施医療機関数（地域）	進捗状況	試験の目的／主要評価項目／試験対象集団	被験者数／用法及び用量／投与期間	スクリーニング時の年齢／性別／人種／体重	結果の要約
				810 mg 体重 30～35 kg 未満の青年期被験者：初回及び 2 回目に 540 mg、並びにその後 648 mg		ラン群 74.29%、プラセボ群 11.76%（名目上の P<0.0001） • ベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量：ペグセタコプラン群−1.497 mL/min/1.73m^2、プラセボ群−7.808 mL/min/1.73m^2（名目上の P=0.0333）
APL2-C3G-204 試験 第 2 相 無作為化、非盲検、比較対照試験 （Part A：M5.3.5.1.1-1、Part B：M5.3.5.1.1-2）	多施設共同 23 施設、11 ヵ国（米国 5 施設、オランダ 1 施設、フランス 3 施設、スペイン 1 施設、イタリア 1 施設、スイス 1 施設、オーストリア 1 施設、英国 2 施設、アルゼンチン 2 施設、ブラジル 4 施設、オーストラリア 2 施設）	12 週間の無作為化投与期間を含む、52 週間の評価期間（Part A）：完了 CSR（完全な報告書） 長期継続期（Part B）：継続中	主要目的： ペグセタコプランを 12 週間投与した後の C3G／一次性 IC-MPGN の基礎にある病態生理の改善についてペグセタコプランの有効性を評価する 主要評価項目： ペグセタコプランを 12 週間投与した後に腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合 試験対象集団： 腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人患者	13 例 Group 1（Part A 全体でペグセタコプランを投与）：10 例 Group 2（無作為化投与期間に標準治療を投与、Part A の残りの期間にペグセタコプランを投与）：3 例 ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与（52 週間）	年齢の平均値（SD）：40.8（14.80）歳 性別： 女性 6 例、男性 7 例 民族： ヒスパニック又はラテン系 2 例、ヒスパニック又はラテン系以外 11 例 体重の平均値（SD）：67.57	主要評価項目： Week 12 に C3c 染色が減少した被験者の割合は、Group 1 が 50%（5/10 例、95%信頼区間 18.7～81.3）、Group 2 が 33.3%（1/3 例、95%信頼区間 0.8～90.6）であった。 副次評価項目： • Week 52 の腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合は、全体で 53.8%（7/13 例、95%信頼区間 25.1～80.8）であった。 • Week 52 に C3c 染色が減少した 7 例のうち、6 例は Week 52 までに染色カテゴリーが 0 になり（5 例はベースラインから Week 52 で 3 から 0、1 例はベースラインから Week 52 で 2 から 0）、1 例はベースラインの 3 が Week 52 に 1 になった。 • Week 52 までに全体で多くの被験者

試験番号／デザイン（添付資料番号）	単施設／多施設共同 治験実施医療機関数（地域）	進捗状況	試験の目的／主要評価項目／試験対象集団	被験者数／用法及び用量／投与期間	スクリーニング時の年齢／性別／人種／体重	結果の要約

					（11.020）kg	（9/13 例、69.2%）の eGFR 及び血清中クレアチニン濃度が安定又は改善した。3 例は eGFR 及び血清中クレアチニン濃度が安定又は改善しなかったが、このうち 2 例の治験薬の投与遵守率は 80%未満であった。
						• 評価期間の血清中クレアチニン濃度及び eGFR は全体的に安定していた：
						  • eGFR の平均値（SD）はベースラインの 52.3（12.11）mL/min/1.73 m^2 から Week 52 に 57.3（25.12）mL/min/1.73 m^2 に、中央値は 50.5 mL/min/1.73 m^2 から 58.5 mL/min/1.73 m^2 に上昇した。
						  • 血清中クレアチニン濃度の平均値（SD）はベースラインの 1.525（0.2989）mg/dL が Week 52 に 1.558（0.6667）mg/dL に変化した。

参考資料						
APL2-C3G-314 試験 第 3 相 非盲検、単群、長期継続試験	多施設共同 最大 122 施設、19 ヵ国（アルゼンチン 3 施設、オーストラリア 4 施設、	継続中	主要目的： C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランの長期の安全性及び有効性を確認する	53 例 ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与（120 週	年齢の平均値（SD）： 28.0（16.81）歳	主要評価項目： • ペグセタコプランの投与により Week 64 まで大幅で持続的な臨床的に意味のあるタンパク尿の減少が認められた（ベースラインと比較して Week 64 の uPCR は 71%減少）。

試験番号／デザイン（添付資料番号）	単施設／多施設共同 治験実施医療機関数（地域）	進捗状況	試験の目的／主要評価項目／試験対象集団	被験者数／用法及び用量／投与期間	スクリーニング時の年齢／性別／人種／体重	結果の要約
（M5.3.5.2.2）	オーストリア 2 施設、ベルギー4 施設、ブラジル 14 施設、カナダ 2 施設、チェコ 2 施設、フランス 11 施設、ドイツ 6 施設、イスラエル 2 施設、イタリア 10 施設、日本 8 施設、オランダ 3 施設、ポーランド 2 施設、韓国 4 施設、スペイン 8 施設、スイス 3 施設、英国 9 施設及び米国 25 施設） データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 44 施設 15 ヵ国が参加		主要評価項目： ベースラインと比較した経時的な uPCR の対数変換比 試験対象集団： APL2-C3G-310 試験を完了し、ペグセタコプランの投与により臨床的なベネフィットが得られたと治験担当医師に判断された C3G／一次性 IC-MPGN を有する患者	間）	性別： 女性 54.7%、男性 45.3% 人種： 白人 71.7%、アジア人 13.2%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1.9%、アメリカ先住民又はアラスカ先住民 1.9%、その他 7.5% 民族： ヒスパニック又はラテン系 20.8%、ヒスパニック又はラテン系以外 71.7% 体重の平均値（SD）： 65.22（15.112）kg	副次評価項目： • eGFR の経時的な変化量：eGFR の変化量の平均値（SD）は Week 26 までわずかに上昇し［5.9（17.43）mL/min/1.73 m^2］、その後 Week 64 までベースラインと比較して相対的な変化はみられなかった。 • uPCR が 50%以上減少した被験者の割合：Week 8（60%）から Week 64（58%）まで維持された。 • eGFR が安定又は改善した被験者の割合（投与前からの低下が 15%以内と定義）：Week 8（92%）から Week 64（81%）まで維持された。 • タンパク尿が 1 g/日未満を達成した経時的な被験者の割合：Week 12（44.9%）から Week 48（53.8%）まで維持された。

試験番号／デザイン（添付資料番号）	単施設／多施設共同 治験実施医療機関数（地域）	進捗状況	試験の目的／主要評価項目／試験対象集団	被験者数／用法及び用量／投与期間	スクリーニング時の年齢／性別／人種／体重	結果の要約
APL2-201 試験 第 2 相 非盲検、非無作為化試験 （Part A：M5.3.5.2.1-1、Part B：M5.3.5.2.1-2）	多施設共同 Part A：17 施設（全て米国） Part B：7 施設（全て米国）	完了 CSR（完全な報告書）	主要目的： 補体介在性腎症（IgAN、LN、PMN、又は C3G）を有する患者に対するペグセタコプランの有効性及び安全性を予備的に評価する 主要評価項目： uPCR に基づくベースラインから Week 48 までのタンパク尿の減少 試験対象集団： 腎生検及び必要な評価で IgAN、LN、PMN、又は C3G と診断された成人患者（C3G 患者は 16 歳以上）	21 例 Part A（48 週間）： C3G 8 例、IgAN 6 例、PMN 5 例、LN 2 例 Part A の用法及び用量： 360 mg/日を皮下投与し、Week 24 以降は 1080 mg を週 2 回投与に変更可能とした Part B： C3G 7 例、IgAN 4 例、PMN 0 例、LN 1 例 Part B の用法及び用量： 1080 mg を週 2 回皮下投与	全体（21 例） 年齢の平均値（SD）：40.5（18.67）歳 性別：女性 7 例、男性 14 例 人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人 4 例、白人 14 例、その他 3 例 民族： ヒスパニック又はラテン系 3 例、ヒスパニック又はラテン系以外 18 例 体重の平均値（SD）： 92.99（23.981）kg	C3G コホート 主要評価項目： • タンパク尿（uPCR）はベースラインの 3.26（1.71）mg/mg から Week 48 の 1.18（0.776）mg/mg に減少し、個々の uPCR のベースラインからの変化量の平均値（SD）は −2.03（2.020）mg/mg、ベースラインからの変化率の平均値は−50.89%であった。 副次評価項目： • C3G コホートの 6/8 例で eGFR の安定（5 例）又は改善（1 例）が認められた。 • 血清中 C3 濃度の平均値は上昇した。 • C3a、AH50 及び CH50 の平均値に意味のある変化は認められなかった。 • 血清中アルブミン濃度の平均値は上昇した。 • 臨床的完全寛解（タンパク尿の正常化と定義）を達成した被験者はいなかった。3/8 例が部分奏効（Week 48 に uPCR が 50%以上減少と定義）を達成した。 Part B の結果 • Part A で認められたタンパク尿の減

試験番号／デザイン（添付資料番号）	単施設／多施設共同 治験実施医療機関数（地域）	進捗状況	試験の目的／主要評価項目／試験対象集団	被験者数／用法及び用量／投与期間	スクリーニング時の年齢／性別／人種／体重	結果の要約
				C3G コホートの 7/8 例が Part B に移行し、ペグセタコプランの投与期間の平均値は 1355.9 日（3.7 年）、中央値は 1574.0 日（4.3 年）であった。	C3G コホート（8 例） 年齢の平均値（SD）：22.5（8.65）歳 性別：女性 5 例、男性 3 例 人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例、白人 6 例、その他 1 例 民族：ヒスパニック又はラテン系 1 例、ヒスパニック又はラテン系以外 7 例 体重の平均値（SD）：76.58（15.563）kg	少（ベースラインからの平均変化率は−50.89%）が Part B を通して持続した。 • C3G コホートでは eGFR の平均値が試験期間を通して安定し、Part B の終了時に ITT 解析対象集団の 4/5 例で eGFR の安定が認められた。 • Part A で認められた血清中アルブミン濃度の平均値の上昇は、Part B を通して持続した。 • Part B の期間中、C3G コホートの 1/7 例が臨床的完全寛解（タンパク尿の正常化と定義）を達成し、3/7 例が部分奏効（uPCR が 50%以上減少と定義）を達成した。 • C3G コホートの 1/7 例（14.3%）のみが複合臨床アウトカムに達し、腎不全に該当すると判断された。

AH50 = alternative complement pathway hemolytic activity; C3G = C3 glomerulopathy; CFB = change from baseline; CH50 = classical pathway hemolytic assay; CSR = clinical study report; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; IgAN = IgA nephropathy; ITT = intent-to-treat; LN = lupus nephritis; PMN = primary membranous nephropathy; SD = standard deviation; SE = standard error; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.

2.7.3.1.1.1　臨床的有効性を提示したデータ及び統合計画

本概要では、申請予定の適応症の裏付け、並びに安全性及び有効性の実質的な根拠として、APL2-C3G-310 試験の 26 週間の無作為化投与期間での主要な有効性データを示す。当該試験では、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が主要評価項目及び複数の主な副次評価項目で認められ、部分集団間で一貫していた（2.7.3.2.1.5 項）。

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験の腎生検での病理組織学的改善（C3c 染色強度の減少）、並びに APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験の薬力学（PD）データ［血清中 C3 濃度の上昇及び可溶性 C5b-9（sC5b-9）濃度の低下］の結果をペグセタコプランの主要な作用機序及び PD の根拠として示す。

APL2-C3G-310 試験の非盲検投与期間の最終データ及び APL2-C3G-314 試験のデータを、ペグセタコプランの治療効果［無作為化投与期間にプラセボの投与を受け、非盲検投与期間にペグセタコプラン投与に切り替えた被験者（以下、切替群）］及び効果の持続性［無作為化投与期間にペグセタコプランの投与を受け、非盲検投与期間に継続投与した被験者（以下、継続群）］を裏付ける根拠として示す（2.7.3.5.1 項及び 2.7.3.5.2 項）。さらに、ペグセタコプランを約 4 年間投与した C3G を有する患者での長期的な治療効果の根拠として、完了した APL2-201 試験のデータを追加で示す。

2 つの評価資料（APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験）、及び 2 つの参考資料（APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験）の主要な有効性データを 2.7.3.3 項に個別に示した。主要な試験である APL2-C3G-310 試験の主要評価項目であるタンパク尿［尿中タンパク／クレアチニン比（uPCR）］の減少はその他の臨床試験の評価項目にも含まれているが（表 2.7.3-8）、試験デザイン、ペグセタコプランの用量及び投与期間、並びに適格基準が異なるため、有効性の統合解析は実施しなかった。

各試験の試験デザインの概要を表 2.7.3-1 に示し、APL2-C3G-310 試験の重要な特徴を 2.7.3.1.1.1.1 項に示した。個々の試験結果の要約を 2.7.3.2 項に、結果の要約及び解析を 2.7.3.3 項（有効性）及び 2.7.3.5 項（効果の持続、耐薬性）に示した。

2.7.3.1.1.1.1　主要な試験デザイン：APL2-C3G-310 試験

主要な試験である APL2-C3G-310 試験は、前向き、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、第 3 相試験であった。

重篤な疾患である C3G 及び一次性 IC-MPGN の希少性及びアンメットニーズの高さから、本試験では幅広い患者集団を対象としてペグセタコプランの有効性を評価するデザインとした。疾患の病態生理及び進行の重複を考慮し、C3G 及び一次性 IC-MPGN の患者を本試験の対象とした。両疾患は、病態生理の基礎に補体調節の異常があることは同一であり、この補体調節の異常が自然腎での罹患だけでなく腎移植後の疾患再発にも関係していることから、腎移植後に疾患再発した患者も本試験の対象とした（Gonzalez Suarez et al. 2020）。両疾患の発症年齢が早いことを

考慮し、12 歳以上の青年期被験者の組入れは妥当であると考えられた（Medjeral-Thomas et al. 2014）。本試験は国際共同試験であり、ヨーロッパ、北アメリカ、ラテンアメリカ及び本邦を含むアジア太平洋地域の 19 ヵ国（122 施設）にわたる多様な地理的地域の C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者で被験者集団を構成した。本試験には、自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した成人及び青年期患者を含む、C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する実際の患者集団を概ね反映している集団を組み入れ、日本人被験者は 3 例組み入れられた。

これまでの研究及び知見に基づくと、本試験で解析した部分集団（C3G 又は一次性 IC-MPGN、成人又は青年期、自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）ではペグセタコプランの作用機序及び治療効果は類似していることが想定された。有効性及び安全性評価項目は全体集団を用いて評価し、補足的解析に部分集団を用いた。

本試験は 26 週間の二重盲検無作為化投与期間及びその後の 26 週間の非盲検投与期間で構成された。バイアスの可能性を最小限にするため、無作為化投与期間に被験者をペグセタコプラン群又はプラセボ群（いずれも週 2 回皮下投与）に 1：1 の比で無作為に割り付けた。無作為化前の 12 週間に C3G／一次性 IC-MPGN 治療のための安定したレジメンを継続している被験者については、標準治療の継続を許可し、データ解釈時の交絡因子を最小限にするために、26 週間の無作為化投与期間中の治療変更は最小限にすることとした。C3G／IC-MPGN では、経験的治療として全身性コルチコステロイド及び免疫抑制剤を使用することが多いが、本試験への参加前にこれらの治療を必須としなかった。

治療効果の差を検出するための十分な時間を確保し、実薬投与のない期間が最小限になるよう 26 週間の無作為化投与期間を計画した。C3G 及び一次性 IC-MPGN は進行性疾患であるため、プラセボ群の被験者は悪化する可能性が高く、その他の臨床試験への参加に制約があることから、上述の期間は適切であると考えられる。Voice of the Patient report of an externally led patient-focused drug development meeting on C3G（Feldman et al. 2018）では、腎機能の低下を防ぐ又は遅らせること、及び透析機器への一生涯の依存を避けることに患者が高い優先順位を置いていることが指摘されている。患者アドバイザリーボードは、プラセボ群の必要性を理解しているが、疾患進行リスクがあるため長期間のプラセボ投与は許容できないと主張し、特に他の補体阻害薬を使用している又は標準治療に対する臨床的反応が不良な患者は臨床試験への参加を希望しない可能性があると述べた。26 週間の無作為化投与期間後、26 週間の非盲検投与期間で実薬投与に切り替えることで、プラセボ群に無作為化された被験者にペグセタコプランを投与すること、及びペグセタコプランに切替え後の効果を裏付ける根拠を示すことを可能とした。

本試験では、腎移植後の疾患再発の有無及びベースラインの腎生検の有無を層別因子とした。生検手順の侵襲性及び米国の規制への準拠を考慮し、青年期被験者に対するベースラインの生検を不要とした。タンパク尿が 1 g/日以上の場合、評価及び治療を要することが一般的に認識されている（KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases）。そのた

め、臨床的に意味のあるタンパク尿を有する患者の組入れを確実にするため、スクリーニング時のタンパク尿が 1 g/日以上の患者に限定して組み入れた。

本試験では、ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の比を主要評価項目とした。タンパク尿は良く知られているかつ十分に研究されている疾患進行のリスク因子であり、タンパク尿の減少は C3G／IC-MPGN を含む多くの糸球体疾患の重要な治療目標である（KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases）。このため、本試験のタンパク尿に基づいた主要評価項目は適切であると考えられた。試験開始後に得られたデータから、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対するタンパク尿に基づいた評価項目の関連性及び適切性がさらに示された（Nester et al. 2024, Caravaca-Fontán et al. 2025, Masoud et al. 2024, Marasa et al. 2024）。C3G histologic index スコア及び腎機能［推算糸球体濾過量（eGFR）で測定］を含む主な副次評価項目は、疾患活動性の重要な側面への影響を追加で評価するものであり、Nester et al. 2024 の報告でも推奨されている。

C3G 及び一次性 IC-MPGN でのタンパク尿及びその他の評価項目の使用をさらに裏付けるため、Caravaca-Fontán らは Group for the study of glomerular diseases of the Spanish Society for Nephrology（GLOSEN）と共同で評価を実施した（Caravaca-Fontán et al. 2025）。本試験では、実臨床下で治療を受けた C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する被験者の既存のレジストリデータを用いて、腎予後に対するタンパク尿の変化の影響を評価した。疾患の種類に関係なく、タンパク尿の経時的変化と腎不全への進行リスクの間に有意な関連性が認められた。さらに、C3G 及び一次性 IC-MPGN の両方で、12 ヵ月時点でのタンパク尿の 50%以上の減少と腎予後の改善の間に一貫して関連性が認められた。異なるレジストリ［UK National Registry of Rare Kidney Diseases（RaDaR）］のデータの縦断的解析では、タンパク尿は長期的な予後の強力な予測因子であり、GLOSEN コホートの結果と同様に、12 ヵ月時点での uPCR の 50%減少と腎不全リスクの低下の間に強い関連が認められた（Masoud et al. 2024, Masoud et al. 2025）。特に、1 年時点での uPCR 0.88 g/g 未満（100 mg/mol 未満）は、腎不全リスクの大幅な減少［85%、ハザード比（HR）0.10（95%信頼区間 0.03～0.30）］にも関連した。最後に、近年の 3 つの国際医療機関による C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する 225 例の患者を対象とした疾患進行のリスク因子を解析した結果、タンパク尿がベースラインから 50%以上減少して 1 g/日未満になることで、その他のリスク因子非依存的に、複合評価項目［eGFR の 30%低下又は末期腎疾患（ESRD）］のリスクが有意に低下することが明らかになった［HR 0.35（95%信頼区間 0.12～0.97）、P=0.04］（Ghaddar et al. 2025）。これらの解析の一貫性は、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する治療の有効性評価においてタンパク尿減少を重要な評価項目として用いることを強く裏付けている。

本試験の主な副次評価項目には、腎臓複合評価項目［ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善（ベースラインからの eGFR 低下が 15%以内）かつベースラインと比較して uPCR が 50%以上減少］及び腎機能の安定（eGFR で測定）が含まれた。C3c 染色を含む組織学的評価項目も解析した。補体経路を標的とした治療の有効性に関して説得力のある根拠を追加で示すことを目的とし、この副次評価項目の組み合わせを用いた。この手法は、最新の報告である Kidney

Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group Report（Nester et al. 2024）で考察されている。

主要評価項目、主な副次評価項目及び追加の副次評価項目の間で全体的な第 1 種の過誤を抑制するため、副次評価項目の解析には固定順序の階層的検定手順を用いた。したがって、最初の副次評価項目の統計学的有意性は、主要評価項目の主要解析で統計学的有意性が認められた場合のみ評価した。残りの副次評価項目も同様の階層的検定手順で評価した。

副次評価項目の解析の詳細は統計解析計画書に示した。

2.7.3.1.2 重要な有効性の結果の要約

本項で提示する結果は、タンパク尿に対するペグセタコプランの持続的な治療効果、並びに eGFR 及び病理組織学的な副次評価項目に対する治療効果を示している。これらの効果は、全体集団及び部分集団間（C3G 又は一次性 IC-MPGN、成人又は青年期、自然腎で罹患又は腎移植後の疾患再発）で一貫していた。

主要な試験である APL2-C3G-310 試験では、C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを投与したとき、Week 26 にプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるタンパク尿の減少（68.1%）が認められ、主要評価項目を達成した。主要評価項目の結果は、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、年齢グループ（成人又は青年期）及び腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後の疾患再発）に基づく全ての部分集団で一貫していた。また、主な副次評価項目である腎臓複合評価項目（タンパク尿の減少及び eGFR の安定を組み合わせた評価）及びタンパク尿のベースラインから 50%以上の減少について、プラセボ群と比較してペグセタコプランで統計学的有意性が認められた。加えて、腎生検での C3c 染色の減少及び eGFR で測定した腎機能の安定の評価項目について、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で名目的な有意差が認められた。APL2-C3G-310 試験の複数の評価項目及び部分集団間の結果の一貫性は、その結果の頑健性及び臨床的意義を裏付けた。

APL2-C3G-310 試験の 52 週間の解析及び長期継続試験である APL2-C3G-314 試験の中間解析の結果から、有効性及び治療効果の持続性に関するさらなる根拠が示された。APL2-C3G-310 試験の切替群では、26 週間の非盲検投与期間でペグセタコプランを投与した後、タンパク尿の減少（uPCR で測定）及び腎機能の安定（eGFR で測定）で同様の効果を達成した。継続群では、非盲検投与期間を通してタンパク尿の減少及び腎機能の安定に持続的な治療効果が認められた。長期継続試験である APL2-C3G-314 試験の被験者も同様に、ペグセタコプランの継続投与期間中にタンパク尿の減少及び腎機能の安定が持続した。さらに、完了した非盲検第 2 相試験である APL2-201 試験では、ペグセタコプランを約 4 年間投与した C3G 患者の長期有効性データから、持続的なタンパク尿の減少及び eGFR の安定化が認められた。

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験の病理組織学的解析の結果（C3c 染色の減少）により示された作用機序及び PD エビデンス、並びに APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及

び APL2-201 試験から得られた PD データ（血清中 C3 濃度の上昇及び sC5b-9 濃度の低下）から、ペグセタコプランの有効性が認められた。ペグセタコプランの作用機序は C3 及び C3b の阻害であることが明らかであり、C3G 及び一次性 IC-MPGN の中心的な病因である過剰に活性化した補体を直接標的としている。APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験から得られた、腎生検での C3c 染色の減少に関する病理組織学的データは、ペグセタコプランが C3 活性化を抑制することで糸球体への C3 分解産物のさらなる沈着を防ぎ、腎臓が既存の沈着物を減少させることを示している。さらに、ペグセタコプランの投与により、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。APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験の PD データは、C3／C3b 標的への結合及び補体カスケードの全体的な阻害の根拠を示している。これらのデータは総じて、ペグセタコプランが腎臓及び全身において意図した標的効果を達成することを示しており、タンパク尿及び eGFR の変化の臨床的意義を裏付けた。

以上のように、利用可能な臨床データから C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する幅広い患者集団に対するペグセタコプランの有効性が裏付けられた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

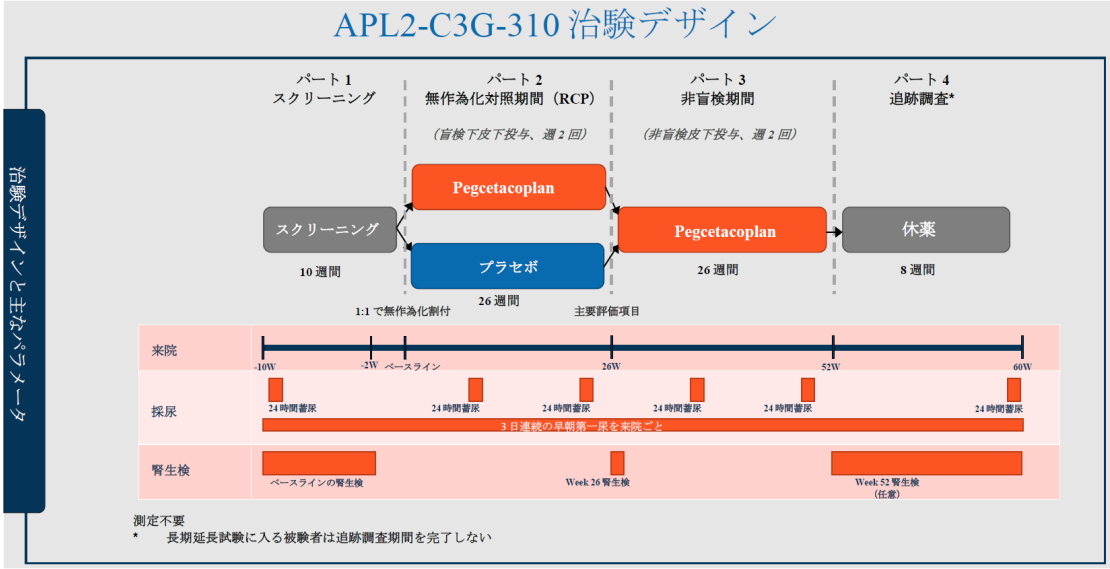
個々の試験デザインの要約は表 2.7.3-1 に示した。試験デザインの詳細な説明は、それぞれの治験総括報告書に示した。

2.7.3.2.1 APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間

APL2-C3G-310 試験は、自然腎又は腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者（12 歳以上）を対象としたペグセタコプランの有効性及び安全性を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、第 3 相試験であった。本試験は、スクリーニング期間、26 週間の無作為化投与期間、26 週間の非対照非盲検投与期間、及び追跡調査期間の 4 つの Part で構成された。無作為化投与期間に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、非盲検投与期間では全ての被験者にペグセタコプランを投与した。無作為化投与期間を完了した全ての被験者の Week 26 時点の主要評価項目及び副次評価項目の解析結果（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を治験総括報告書（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR）に示した。本試験を完了した全ての被験者の最終解析結果（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を治験総括報告書（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR）に示した。

APL2-C3G-310 試験の試験デザインを図 2.7.3-1 に示す。

図 2.7.3-1　試験デザイン（APL2-C3G-310 試験）



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

2.7.3.2.1.1　対象集団

本試験の対象集団は C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断された患者であり、腎移植後に疾患再発した患者を含めた。主な選択基準を以下に示す。

(1) スクリーニング時点で 12 歳以上の患者
(2) C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断され、ベースラインの腎生検で少なくとも 2+の C3c 染色を示した患者。ベースラインの腎生検を実施していない青年期患者は、以下のいずれか 1 つ以上の項目を認めること
    1) 血清中 C3 濃度が低値
    2) 血漿中 sC5b-9 濃度が高値
    3) 活動性の尿沈渣が存在
    4) C3 腎炎因子（C3NeF）が存在
(3) スクリーニング時の 24 時間蓄尿のタンパク尿が 1 g/日かつスクリーニング期間中に収集した早朝第一尿の検体のうち 2 回以上が uPCR 1000 mg/g 以上で定義される、タンパク尿を有する患者
(4) eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
(5) スクリーニング前の 8 週間又はスクリーニング期間中に腎疾患の改善を示すエビデンスが得られなかった患者
(6) 腎移植を受けた患者で、急性拒絶反応のエビデンスがない患者。
(7) 治験担当医師の判断に基づき、C3G 又は一次性 IC-MPGN 治療のための安定かつ最適化されたレジメンをペグセタコプランの初回投与前の少なくとも 12 週間継続している患者

対象集団の詳細は Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 9.3 に示した。

2.7.3.2.1.2　目的及び有効性の評価項目

主要目的は、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの有効性をタンパク尿の減少に基づいてプラセボと比較して評価することであった。

副次目的は、eGFR 及びその他の C3G／一次性 IC-MPGN 疾患に関連するパラメータについてペグセタコプランの効果をプラセボと比較して評価すること、並びにペグセタコプランを 52 週間投与したときの安全性を評価することであった。

有効性の主要評価項目は、ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比であった。

有効性の主な副次評価項目を以下に示す：

- Week 26 に腎臓複合評価項目［ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善（ベースラインからの低下が 15%以内）かつベースラインと比較して uPCR が 50%以上減少］の達成基準を満たした被験者の割合
- Week 26 に uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合
- 腎生検が評価可能な被験者について、
  - Week 26 の C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインからの変化量
  - Week 26 に腎生検でベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合
- Week 26 の eGFR のベースラインからの変化量

目的、並びに追加の副次評価項目及び探索的評価項目を含む評価項目の詳細は Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 8 に示した。

2.7.3.2.1.3　症例数及び統計解析方法

2.7.3.2.1.3.1　症例数

自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した患者を含む約 80～100 例をペグセタコプラン群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為に割り付け、各投与群 40～50 例とした。

APL2-201 試験のデータに基づき、Week 26 にペグセタコプラン群では uPCR が 60%減少するのに対してプラセボ群では 20%減少すると想定した。これはベースラインに対する対数比の平均値がペグセタコプラン群では−0.92、プラセボ群では−0.22 に相当し、標準偏差（SD）は 0.88（対数スケール）に相当した。この想定に基づき、合計 70 例で片側有意水準を 0.025 とすると検出力は少なくとも 90%となった。評価の欠測及び新型コロナウイルス感染症の影響の可能性を考慮して脱落率を 10%とすると、自然腎で罹患した患者を少なくとも 78 例組み入れる必要があると想定した。そのうち、自然腎で C3G に罹患した患者を少なくとも 63 例組み入れることとした。この集団は自然腎で罹患した患者を 78 例組み入れたときの約 80%に相当する。

2.7.3.2.1.3.2 統計解析方法

有効性解析（主要評価項目、主な副次評価項目、追加の副次評価項目及び探索的評価項目）は主に intent-to-treat（ITT）解析対象集団を用いて、無作為割り付けされた投与群に基づき実施した。治験実施計画書の遵守状況に関わらず、無作為化された全ての被験者の評価可能なデータを有効性解析に含めた。これには、治験薬の投与を早期に中止した後も本試験の評価を継続した被験者のデータが含まれた。ITT 解析対象集団の全ての有効性データを APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.6.1～16.2.6.19a に示した。

全ての統計学的検定を両側有意水準 5%で実施し、95%信頼区間を示した。

特記しない限り、全体集団の有効性評価項目の解析では、無作為化割付けに用いた以下の層別因子を用いて調整した。

- 腎移植後に疾患再発した被験者及び自然腎で罹患した被験者
- ベースラインの腎生検がある被験者とベースラインの腎生検がない被験者

無作為化割付け時に誤って層別化された被験者が認められた場合、当該被験者を割り付けられた層に従って解析した。

解析モデルに含まれていない重要な予後因子に重大な不均衡がある場合、必要に応じて予後因子の一部又は全てを調整する追加の感度解析の実施が可能であった。データの外れ値を特定した。より頑健なアプローチの使用又は外れ値を除外して感度解析を実施することが可能であった。

主要評価項目は、ITT 解析対象集団を用いて、無作為割り付けされた投与群に基づき解析した。ベースラインの uPCR は、スクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均値として算出した。ベースラインの算出に用いた uPCR には、Day −2、Day −1、及び Day 1 の投与前に採取した検体から得られた uPCR を含めた。6 回未満又は 10 回以上の検体が採取された場合、採取した全ての検体の平均値を用いてベースラインを算出した。平均値の算出のために 3 回の検体採取が計画された来院日では、検体の欠測がある場合には利用可能な検体に基づき平均値を算出した。4 回以上の検体採取が可能な場合（例えば、追加の規定外の検体採取）、APL2-C3G-310 試験の統計解析書に規定されたデータ処理規約に従って、平均値の算出に用いる 3 回の検体を選択した。主要評価項目は反復測定による混合効果モデル（MMRM）で解析した。このモデルには、投与群、来院日、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、ベースラインの免疫抑制剤の使用（あり又はなし）、層別因子及び来院日と投与群の相互作用に対する固定カテゴリカル効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量が含まれた。Week 24、25、26 の均等加重平均の複合比較を用いた投与群間の差について、95%信頼区間及び対応する P 値と共に推定した（詳細は APL2-C3G-310 試験の統計解析書を参照）。解析モデルに関する詳細は、Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Section 9.7.1.10.1 に示した。また、対数変換値を元の単位に戻した後、幾何平均値及びベースラインと比較した幾何平均値の比を示した。中間事象（ICE）に対するストラテジー

及び取扱いを Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Table 4 に示した。単調な欠測パターン（すなわち、被験者のある来院時の uPCR の欠測が、その被験者のその後全ての来院時の uPCR の欠測を意味する場合）の多重補完の前に、非単調な欠測パターン（すなわち、任意の欠測パターン）を補完した。欠測データを 100 回補完し、100 セットの完全なデータセットを生成した。これらを上述した MMRM アプローチを用いて解析した。100 セットの完全なデータセットの解析結果を、Rubin のルールを用いて統合的に推論した。

uPCR の測定値を投与群別及び来院日別に要約した。この要約では、ベースライン及び各来院時の測定値、並びに各来院時のベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を示した。

uPCR のベースラインからの経時的な変化量の平均値［標準誤差（SE)］を投与群別にプロットした。

ITT 解析対象集団の全ての uPCR のデータを一覧に示した。

主要評価項目の結果の部分集団間での一貫性を評価するため、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性で定義した部分集団解析を行った。以下に示すそれぞれの部分集団に対して主要評価項目を解析した（実際の部分集団の被験者数に応じて、被験者数が少ない集団については解析を可能とするために、統合して評価する場合があった)。

- 年齢：成人又は青年期
- 性別：男性又は女性
- 人種：白人又は白人以外
- 地理的地域：米国又はその他の地域
- 基礎疾患の種類：C3G 又は一次性 IC-MPGN
- 腎移植歴：移植歴なし又は移植歴あり
- ベースラインの早朝第一尿の uPCR：3000 mg/g 未満又は 3000 mg/g 以上
- ベースラインの eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 未満又は 60 mL/min/1.73 m^2 以上
- ベースラインの C3 濃度：基準値又は基準値下限（LLN）未満
- ベースラインの免疫抑制剤［解剖治療化学分類（ATC）の免疫抑制剤及び／又は全身用コルチコステロイドのレベル 2］の使用：あり又はなし

推定された治療効果、並びに対応する 95%信頼区間及び P 値を、フォレストプロットを用いて部分集団別に図示した。

部分集団解析の結果を 2.7.3.3.5 項に示した。

副次評価項目及び探索的評価項目を含む統計解析の詳細は Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Section 9.7.1.10 に示した。

2.7.3.2.1.4 被験者の内訳

本試験は約 80～100 例を組み入れ、ペグセタコプラン群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為に割り付ける計画であった。試験が目標の組入れ数に近づいた時点で、治験依頼者は組入れの終

了を発表したが、発表時点でスクリーニング中の患者が選択・除外基準を達成した場合の組入れは可能とした。その結果、最終的に 124 例が組み入れられた。124 例のうち、63 例がペグセタコプラン群、61 例がプラセボ群に無作為化された。無作為化投与期間に 6 例［ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 4 例（6.6%）］が治験薬の投与を中止し、試験を中止した。

Week 52 の最終解析では、全ての被験者が全ての評価を完了又は試験を中止した。118 例（95.2%）が非盲検投与期間に移行した。全体で 114 例（91.9%）が治験薬の投与を完了し［継続群 59 例（93.7%）及び切替群 55 例（90.2%）］、4 例（3.2%）が非盲検投与期間に治験薬の投与を中止した［継続群 2 例（3.2%）及び切替群 2 例（3.3%）］。

無作為化投与期間及び非盲検投与期間の被験者の内訳の詳細は Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 10.2 に示した。

2.7.3.2.1.5 有効性の結果の要約

無作為化投与期間

APL2-C3G-310 試験では、C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを投与したとき、Week 26 にプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるタンパク尿の減少（68.1%）が認められ（対数変換した uPCR、P<0.0001）、主要評価項目を達成した。この治療効果の発現は速やかで、投与開始 4 週間後には明らかな uPCR の減少が認められた。主要評価項目の結果は、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、年齢グループ（青年期又は成人）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく全ての部分集団で一貫していた。また、主な副次評価項目である腎臓複合評価項目（タンパク尿の減少及び eGFR の安定を組み合わせた評価）及びタンパク尿のベースラインから 50%以上の減少について、プラセボ群と比較してペグセタコプランの統計学的有意性が認められ、同様に腎生検での C3c 染色の減少及び eGFR で測定した腎機能の安定の評価項目でもプラセボ群と比較してペグセタコプラン群に名目的な有意差が認められた。主要評価項目及びいくつかの主な副次評価項目の感度解析及び補足的解析の結果は、欠測データ又は治験実施計画書からの重大な逸脱の有無に関わらず主要解析と同様であり、試験結果の頑健性を示した。部分集団解析では、治療効果の全体的な一貫性が確認された。有効性の結果の詳細は、2.7.3.3.1 項に示した。

非盲検投与期間

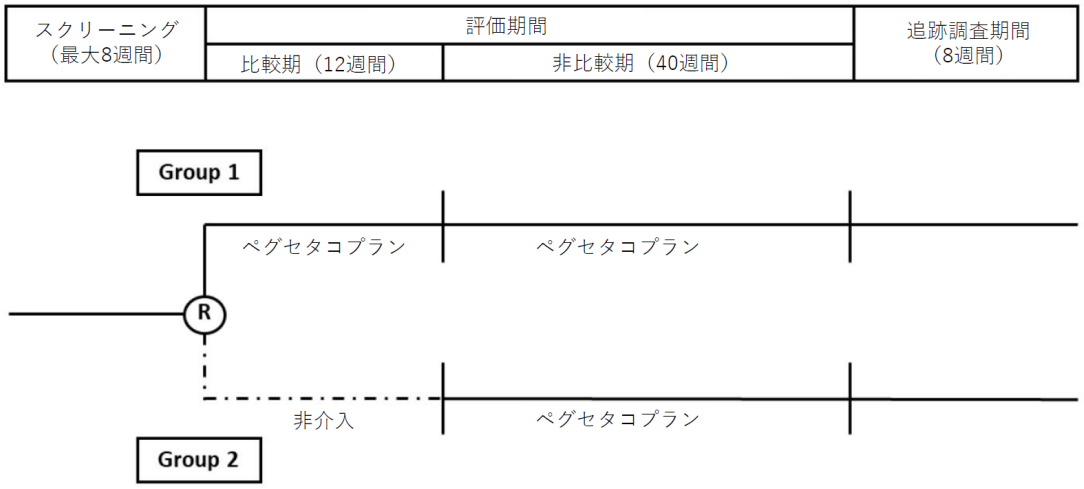
APL2-C3G-310 試験の 52 週間の最終解析の結果から、有効性に関するさらなる根拠が示された。APL2-C3G-310 試験の切替群では、26 週間の非盲検投与期間でペグセタコプランを投与した後、タンパク尿の減少（uPCR で測定）及び腎機能の安定（eGFR で測定）で継続群の無作為化投与期間と同様の効果を達成した。継続群では、非盲検投与期間を通してタンパク尿の減少及び腎機能の安定に持続した効果が認められた（2.7.3.5.1 項）。

2.7.3.2.2　APL2-C3G-204 試験

APL2-C3G-204 試験は、腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象としたペグセタコプランの安全性及び有効性を評価する非盲検、無作為化、比較対照、第 2 相試験であった。被験者は Group 1（52 週間を通してペグセタコプランを投与）又は Group 2（最初の 12 週間はペグセタコプランを投与せず、残りの 40 週間はペグセタコプランを投与）に 3 : 1 の比で割り付けられた。

APL2-C3G-204 試験の試験デザインを図 2.7.3-2 に示す。

図 2.7.3-2　試験デザイン（APL2-C3G-204 試験 Part A）



R = 無作為化
Source: APL2-C3G-204 Week 52 CSR Figure 1

2.7.3.2.2.1　対象集団

本試験の対象集団は腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN の臨床的及び病理学的根拠を有する患者であった。主な選択基準を以下に示す。

(1)　スクリーニング時点で 18 歳以上の患者
(2)　スクリーニング時の移植腎生検で少なくとも 2+の C3c 染色を示し、C3G 又は一次性 IC-MPGN の再発の臨床的及び病理学的根拠を有する患者
(3)　ペグセタコプランの初回投与前の 2 ヵ月間に安定（改善していない）又は悪化している腎疾患を有する患者
(4)　C3G 又は一次性 IC-MPGN の再発のための安定かつ最適化されたレジメンをスクリーニング時の移植腎生検前の少なくとも 4 週間継続している患者
(5)　eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 以上の患者

対象集団の詳細は Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Section 9.3 に示した。

2.7.3.2.2.2 目的及び有効性の評価項目

本試験の主要目的は、ペグセタコプランを 12 週間投与した後の C3G 又は一次性 IC-MPGN の基礎にある病態生理の改善についてペグセタコプランの有効性を評価することであった。

副次目的を以下に示す。

- ペグセタコプランを 52 週間投与した後の主な疾患の臨床症状についてペグセタコプランの有効性を評価する。
- 腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者にペグセタコプランを最大 52 週間投与したときの安全性を評価する。

探索的目的は、ペグセタコプランに反応した C3G 又は一次性 IC-MPGN の追加の臨床所見、検査所見及び組織学的所見の特性を明らかにすること、並びに C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者のペグセタコプランの PK、PD 及び免疫原性を評価することであった。

主要評価項目は、ペグセタコプランを 12 週間投与した後に腎生検で C3c 染色が減少（ベースラインと比較して C3c 染色カテゴリーが少なくとも 2 段階の減少と定義）した被験者の割合であった。

副次評価項目及び探索的評価項目は Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Section 8.2 に示した。

2.7.3.2.2.3 症例数及び統計解析方法

2.7.3.2.2.3.1 症例数

本試験の探索的な性質を考慮し、正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。このため、本試験の被験者数は統計学的検出力に基づいていなかった。本試験では最大 12 例を組み入れる計画であった。

2.7.3.2.2.3.2 統計解析方法

主要評価項目は、Week 12 に腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合であった。免疫蛍光染色での C3c 染色カテゴリーは 0（陰性及び微量を含む）、1、2、3 及び該当なし（C3c 染色が利用できない又は採取した C3c 染色に糸球体が含まれていない状態）とした。この半定量的方法は、臨床診療で C3G 及び IC-MPGN の診断に用いられている（Pickering et al. 2013）。C3c 染色の減少はベースラインと比較して C3c 染色カテゴリーが少なくとも 2 段階の減少（例；ベースラインの結果が 3 で Week 12 の結果が 1 又は 0）と定義した。

主要評価項目の解析の詳細は APL2-C3G-204 試験の統計解析計画書に示した。

副次評価項目及び探索的評価項目を含む統計解析の詳細は Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Section 9.7.11 及び Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Section 9.7.11 に示した。

2.7.3.2.2.4 被験者の内訳

合計 13 例が組み入れられ、その内訳は、Group 1（52 週間を通してペグセタコプランを投与）が 10 例、Group 2（最初の 12 週間はペグセタコプランを投与せず、残りの 40 週間はペグセタコプランを投与）が 3 例であった。全ての被験者が比較期（最初の 12 週間）を完了し、10/13 例（76.9%）（Group 1 の 8 例及び Group 2 の 2 例）は Week 52 まで治験薬の投与を完了した。

被験者の内訳の詳細は Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Section 10.1 に示した。

2.7.3.2.2.5 有効性の結果の要約

Week 12 に C3c 染色が減少した被験者の割合は、ペグセタコプランを投与した被験者が 50%（Group 1 の 5/10 例、95%信頼区間 18.7～81.3）、標準治療を受けた被験者が 33.3%（Group 2 の 1/3 例、95%信頼区間 0.8～90.6）であった。さらに、ペグセタコプランの投与後に C3c 染色が減少した被験者の 4/5 例は、Week 12 の C3c 染色カテゴリーが 0 であり、電子顕微鏡で沈着物が認められなかった。Week 52 に C3c 染色が減少した被験者の割合は、ペグセタコプランを投与した被験者全体で 53.8%（7/13 例、95%信頼区間 25.1～80.8）であり、6/7 例は Week 52 の C3c 染色カテゴリーが 0 であった。

ペグセタコプランを投与した被験者のうち、ベースラインの早朝第一尿の検体（3 回の平均値）の uPCR が 1000 mg/g 以上の被験者に、疾患進行の主要なマーカーであるタンパク尿の減少が Week 12 及び Week 52 に認められた［Week 12 の Group 1：変化率の平均値（SD）は−39.216%（47.5281）及び中央値は−54.416%、Week 52 の全体：変化率の平均値（SD）は−53.423%（30.3771）及び中央値は−46.140%］。また、eGFR 及び血清中クレアチニン濃度はベースラインから Week 12 まで安定し、Week 52 まで治療効果が持続した。

2.7.3.2.3 APL2-C3G-314 試験

APL2-C3G-314 試験は、APL2-C3G-310 試験を完了した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの長期の安全性及び有効性を評価する非盲検、単群、多施設共同試験であった。

2.7.3.2.3.1 対象集団

APL2-C3G-310 試験を完了し、ペグセタコプランの投与により臨床的なベネフィットが得られたと治験担当医師に判断された C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者（腎移植後に疾患再発した被験者を含む）を対象集団とした。試験参加中、被験者は C3G 又は一次性 IC-MPGN 治療の安定したレジメンを継続することとした。

対象集団の詳細は Study APL2-C3G-314 Interim CSR Section 9.3 に示した。

2.7.3.2.3.2 目的及び有効性の評価項目

本試験の主要目的は、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランの長期の安全性及び有効性を確認することであった。

主要評価項目は、ベースラインと比較した経時的な uPCR の対数変換比であった。

副次評価項目を以下に示す。

- eGFR の経時的な投与前からの変化量
- uPCR が投与前から 50%以上減少した経時的な被験者の割合
- 投与前と比較して eGFR が安定又は改善した経時的な被験者の割合
- タンパク尿が 1 g/日未満を達成した経時的な被験者の割合
- 慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準（FACIT-Fatigue）尺度スコアの投与前からの変化量
- 複合臨床アウトカム［血清中クレアチニン濃度の倍増の持続、ステージ 5 の慢性腎臓病（CKD）又は ESRD への進行、腎移植、又は腎若しくは心血管に起因する死亡のうち少なくとも 1 つ］に到達するまでの期間

探索的評価項目は Study APL2-C3G-314 Interim CSR Section 8.3.1 に示した。

2.7.3.2.3.3 症例数及び統計解析方法

2.7.3.2.3.3.1 症例数

APL2-C3G-310 試験を完了した被験者が本試験に組み入れられた。そのため本試験の被験者数は APL2-C3G-310 試験で計画した最大の被験者数（124 例）を超えることはなかった。

2.7.3.2.3.3.2 統計解析方法

本試験の主要評価項目は、Re-aligned ベースライン（APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間にペグセタコプランを投与した被験者は APL2-C3G-310 試験で使用された測定値、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間にプラセボを投与した被験者は非盲検投与期間に移行する前の欠測のない最終の測定値）と比較した経時的な uPCR の対数変換比であった。uPCR の歪度が大きいことが想定されたため、自然対数に変換して解析した。

3 日連続の早朝第一尿の検体は、試験期間を通して 12 週間ごとに、被験者が自宅で 3 日連続して採取した。各来院時に採取した全ての早朝第一尿の検体から得られた uPCR の平均値を、各来院時の uPCR とした。

uPCR の実測値、uPCR の対数変換比、並びにベースラインからの変化量及び変化率に関する記述統計量を来院日別に要約した。uPCR の投与前からの変化量の平均値（SE）及び幾何平均値を経時的にプロットした。

本評価項目は、Re-aligned ベースラインを用いた 314 試験 ITT 解析対象集団を対象に解析した。具体的には、

- APL2-C3G-310 試験でペグセタコプラン群に割り付けられた被験者では、APL2-C3G-310 試験のスクリーニング期間及び Day 1 の投与前に採取した早朝第一尿の検体から得られた uPCR の平均値をベースラインの uPCR とした。

- APL2-C3G-310 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者では、APL2-C3G-310 試験の Week 24、25、26（又はペグセタコプランの初回投与前の直近の 3 回の来院時）に採取した早朝第一尿の検体から得られた uPCR の平均値をベースラインの uPCR とした。

副次評価項目及び探索的評価項目を含む統計解析の詳細は Study APL2-C3G-314 Interim CSR Section 9.7.10 に示した。

2.7.3.2.3.4 被験者の内訳

本試験は継続中であり、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で APL2-C3G-310 試験を完了した 53 例が本試験に組み入れられた。本試験に組み入れられた全ての被験者にペグセタコプランを投与した。データカットオフ日時点で、治験薬の投与を継続中の被験者は 50 例、治験薬の投与を中止した被験者は 3 例であった。

被験者の内訳の詳細は Study APL2-C3G-314 Interim CSR Section 10.2 に示した。

2.7.3.2.3.5 有効性の結果の要約

長期継続試験である APL2-C3G-314 試験の中間解析から、ペグセタコプランの投与期間中にタンパク尿の減少（uPCR で測定）及び腎機能の安定（eGFR で測定）に持続的な治療効果が認められた。

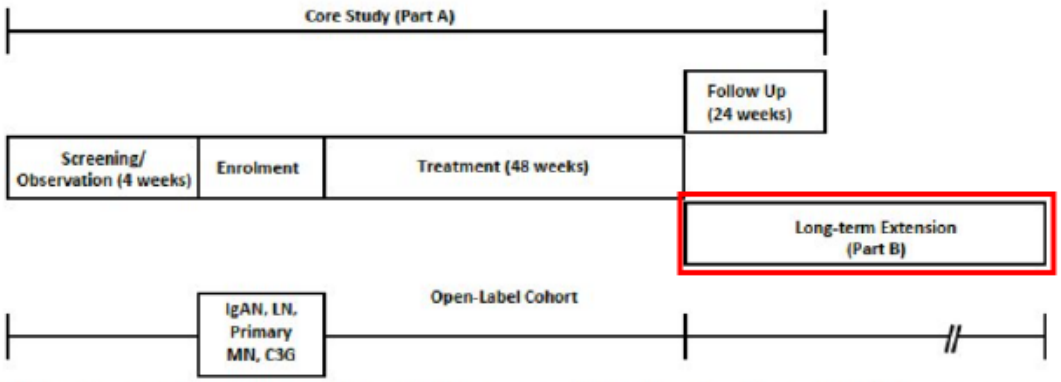
本試験の入手可能な結果を 2.7.3.5 項に示した。

2.7.3.2.4 APL2-201 試験

APL2-201 試験は、前向き、非盲検第 2 相試験であり、IgA 腎症（IgAN）、ループス腎炎（LN）、一次性膜性糸球体腎炎（PMN）、又は C3G を有するペグセタコプランによる治療経験のない患者約 48 例を組み入れた。本試験は、Part A（48 週間のコア期）及び Part B（長期継続期）で構成された。本概要では、C3G コホートの結果についてのみ記載した。

APL2-201 試験の試験デザインを図 2.7.3-3 に示す。

図 2.7.3-3 試験デザイン（APL2-201 試験）



C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = immunoglobulin A nephropathy; LN = lupus nephritis; MN = membranous nephropathy.
Source: Study APL2-201 Final CSR Figure 1

2.7.3.2.4.1 対象集団

C3G コホートの主な選択基準を以下に示す。

(1) スクリーニング時に 16 歳以上の患者
(2) 腎生検で C3G と診断され、血清中 C3 濃度低値又は過去 3 年以内の腎生検の実施のいずれかに該当する患者
(3) タンパク尿（24 時間蓄尿で uPCR が 750 mg/g 超と定義）を示した患者
(4) eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
(5) 安定（改善していない）又は悪化している腎疾患を有し、ペグセタコプラン初回投与前の 2 ヵ月以上、安定かつ最適な治療を受けた患者

対象集団の詳細は Study APL2-201 Final CSR Section 9.3 に示した。

2.7.3.2.4.2 目的及び有効性の評価項目

本試験の目的は、補体介在性腎症（IgAN、LN、PMN、又は C3G）を有する患者に対するペグセタコプランの有効性及び安全性を予備的に評価することであった。

主要評価項目は、uPCR に基づくベースラインから Week 48 までのタンパク尿の減少であった。Part A の副次評価項目は、ベースラインから Week 48 までの疾患バイオマーカーの変化量、Week 48 時点の臨床的完全寛解［タンパク尿の正常化（uPCR が 200 mg/g 未満）と定義］、及び eGFR の安定又は改善（ベースラインからの低下が 25%以内と定義）であった。

Part B では、Part A の有効性評価項目を長期継続投与に適用した。Part B の評価項目には、上述した評価項目に加え、ベースラインからの経時的な eGFR の変化量及び変化率、複合臨床アウトカムに到達するまでの期間［次のいずれかが初めて認められるまでの期間：血清中クレアチニン濃度の倍増の持続、ステージ 5 の CKD、ESRD、腎移植、又は腎若しくは心血管に起因する死亡］が含まれた。

2.7.3.2.4.3 症例数及び統計解析方法

2.7.3.2.4.3.1 症例数

本試験の探索的な性質を考慮し、正式な統計学的仮説検定は実施せず、本試験の Part A 及び Part B の被験者数は統計学的検出力に基づいていなかった。ペグセタコプラン投与により臨床的ベネフィットが得られたと治験担当医師に判断され、投与を継続する被験者は Part B（長期継続期）に移行した。

2.7.3.2.4.3.2 統計解析方法

特記しない限り、全ての有効性評価項目を疾患コホートごと（C3G 及び IgAN）に来院日別に要約した。

本試験は正式な統計学的推論に基づく解析は実施しなかった。以下に示す有効性評価項目は、±SE を用いて、基礎疾患の種類別に来院日ごとに経時的にプロットした。

- 被験者ごとのプロットを重ねた平均値
- 被験者ごとのプロットを重ねたベースラインからの変化率

利用可能な基準値上限（ULN）及び LLN の範囲を、各グラフに陰影を付けて示した。また、各来院時の平均値に寄与した被験者数を x 軸の上に示した。

有効性評価項目の解析には ITT 解析対象集団及び治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団を用いた。探索的評価項目の解析には ITT 解析対象集団のみを用いた。ITT 解析対象集団と PP 解析対象集団が同じである場合、ITT 解析対象集団のデータのみを示した。

カテゴリカルデータは、各来院時に評価された被験者数に基づき割合を算出した。

以下の評価項目について、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団の両方で、Part A+B のベースライン（つまり、Part A ベースライン）及び Part B のベースラインからの変化量、並びに Part A + B ベースライン及び Part B ベースラインからの変化率を、疾患コホートごとに来院日別に要約した。

- タンパク尿
  - 24 時間蓄尿の uPCR
  - 3 回連続の uPCR
- eGFR
- 補体バイオマーカー［C3、C3a、C4、C5a、第二経路の補体価（AH50）、古典的溶血性補体経路活性（CH50）及び sC5b-9］
- 血清中アルブミン濃度

eGFR は慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）（2021 年）の計算式を用いて算出した。

また、eGFR のベースラインからの安定又は改善（eGFR のベースラインからの低下が 25%以内と定義）を以下のとおり分類し、来院日ごとに表に示した。

- eGFR の安定：25%以内の変化
- eGFR の改善：25%超の上昇
- eGFR の悪化：25%超の低下
- eGFR の安定又は改善：25%以下の低下（すなわち、25%超の低下がないことと定義）

臨床的完全寛解は、タンパク尿の正常化（uPCR が 200 mg/g 未満）と定義し、来院日ごとに表に示した。

また、レスポンダー解析では、来院日ごとに uPCR が 500 mg/g 未満の被験者数を要約すると共に、ベースラインから uPCR が 30%及び 50%減少した被験者数を要約した。データが欠測した被験者、併用禁止薬を投与された被験者、透析を受けた被験者、又は腎移植を受けた被験者を非レスポンダーとみなした。探索的評価項目の解析は、疾患バイオマーカー、追加の疾患パラメータ及び複合臨床アウトカムに到達するまでの期間であった。

複合臨床アウトカムに到達するまでの期間を、Kaplan-Meier 法を用いて疾患コホート別に要約した。複合臨床アウトカムに到達するまでの期間は、血清中クレアチニン濃度の倍増の持続、ステージ 5 の CKD、ESRD、腎移植、又は腎若しくは心血管に起因する死亡のいずれかが初めて認められるまでの期間と定義し、ペグセタコプランの投与期間のみ測定した。複合臨床アウトカムの構成要素の定義及び検索基準は APL2-201 Final CSR Table 2 に示した。

統計解析の詳細は Study APL2-201 Interim CSR Section 9.7.12 及び Study APL2-201 Final CSR Section 9.7.11 に示した。

2.7.3.2.4.4 被験者の内訳

21 例が本試験に組み入れられ、その内訳は C3G コホート 8 例、IgAN コホート 6 例、PMN コホート 5 例及び LN コホート 2 例であった。C3G コホートの 7/8 例は Part B に移行した。

被験者の内訳の詳細は Study APL2-201 Interim CSR Section 10.1 及び Study APL2-201 Final CSR Section 10.1 に示した。

2.7.3.2.4.5 有効性の結果の要約

C3G コホートでは、ペグセタコプランの投与によりベースラインと比較して Week 48 にタンパク尿の減少が認められた。さらに、タンパク尿の改善は血清中アルブミン濃度の改善と相関した。加えて、試験期間を通して eGFR は安定した。

C3G コホートの 7/8 例は Part B に移行し、ペグセタコプランの投与期間の平均値は 3.7 年、中央値は 4.3 年であった。タンパク尿の減少が Part A で認められ（ベースラインからの変化率の平均値は−50.89%）、Part B を通して持続した。その他の有効性評価項目に関して、C3G コホートでは eGFR の平均値が試験期間を通して安定した。Part A で認められたベースラインからの血清中アルブミン濃度の平均値の上昇は、Part B を通して持続した。C3G コホートの 1/7 例が Part B の期間中に臨床的完全寛解（タンパク尿の正常化と定義）を達成し、3 例が部分奏効（uPCR が 50%以上減少と定義）を達成した。Part A で認められた血清中 C3 濃度の平均値の上昇は、Part B を通して持続した。

タンパク尿の減少及びバイオマーカーの変化に加えて、本長期継続試験ではペグセタコプランを 4.3 年間（曝露期間の中央値）投与したときの複合臨床アウトカムに到達した割合の評価が可能であった。C3G コホートの 7 例中 1 例（14.3%）のみが複合臨床アウトカムに達し、腎不全に該当すると判断された。一方で、文献で報告されているコホート試験では、C3G 患者の 25%～40%が 4 年間の追跡調査で腎不全に達したと報告されている（Caravaca-Fontán et al. 2023;

Bomback et al. 2018)。したがって、ペグセタコプランの投与は、C3G 患者の腎生存期間を延長し、最終的に腎不全に進行する患者を減少させる可能性がある。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

申請予定の適応症に対するペグセタコプランの有効性は、APL2-C3G-310 試験の 26 週間の無作為化投与期間での主要な有効性データを根拠とした。有効性の統合解析を実施しなかったため、本項では主に各試験の結果を提示し（表 2.7.3-8)、適切な場合は記述的に比較した（2.7.3.3.4 項)。本項では、APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-314 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験（Part A+B）の各試験のデータを提示し、タンパク尿（uPCR で測定)、腎機能（eGFR で測定）及び病理学組織（C3c 染色で測定）を記述的に比較した。ペグセタコプランの有効性の結果を以下に示す：

- **タンパク尿の減少：**APL2-C3G-310 試験では、C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを投与したとき、Week 26 にプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるタンパク尿の減少（68.1%）が認められ（対数変換した uPCR、P<0.0001)、主要評価項目を達成した（2.7.3.3.1 項)。この治療効果の発現は速やかで、投与開始 4 週間後には明らかな uPCR の減少が認められた。主要評価項目の結果は、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN)、年齢グループ（成人又は青年期)、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく部分集団間で一貫していた。APL2-C3G-310 試験の 52 週間の解析及び長期継続試験である APL2-C3G-314 試験の中間解析の結果から、タンパク尿の減少の有効性に関するさらなる根拠が示された。APL2-C3G-310 試験の切替群では、26 週間の非盲検投与期間でペグセタコプランを投与した後に同程度のタンパク尿の減少（uPCR で測定）を達成した。継続群では、非盲検投与期間を通してタンパク尿の減少に持続的な治療効果が認められた（図 2.7.3-7)。長期継続試験である APL2-C3G-314 試験の被験者も同様に、ペグセタコプランの投与期間中にタンパク尿の減少が持続した（2.7.3.5.2 項)。第 2 相試験である APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験でも同様に、タンパク尿の減少が認められた。特に、APL2-201 試験では、ペグセタコプランを 4.3 年間（曝露期間の中央値）投与した 7 例の C3G 患者にタンパク尿の減少に関する長期有効性が認められた。要約すると、C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する患者を対象として、タンパク尿の減少に関する持続的なペグセタコプランの効果が認められた（2.7.3.3.2 項、2.7.3.3.3 項)。
- **eGFR の安定：**APL2-C3G-310 試験では、eGFR の安定の評価項目でプラセボ群と比較してペグセタコプラン群に名目的な有意差が認められた。APL2-C3G-310 試験の 52 週間の解析及び長期継続試験である APL2-C3G-314 試験の中間解析の結果は、ペグセタコプランの治療効果をさらに裏付けた。APL2-C3G-310 試験の切替群では、無作為化投与期間に eGFR が速やかに低下し、26 週間の非盲検投与期間でペグセタコプランを投与した後に eGFR の安定を達成した。継続群では、非盲検投与期間を通して eGFR の安定の効果が持続した。長期継続試験である APL2-C3G-314 試験の被験者も同様に、ペグセタコプランの投与期間中に eGFR の安

定の効果が持続した。APL2-C3G-204 試験では、ペグセタコプランの投与により最大 52 週間 eGFR の安定が示された。APL2-201 試験では、ペグセタコプランを投与した 7 例の C3G 患者（曝露期間の中央値 4.3 年間）で、eGFR の長期安定に関するさらなる根拠が示された。さらに、APL2-201 試験ではペグセタコプランを投与したとき（曝露期間の中央値 4.3 年間）の複合臨床アウトカムに到達した割合の評価が可能であった。複合臨床アウトカムは、血清中クレアチニン濃度の倍増の持続、ステージ 5 の CKD、ESRD、腎移植、又は腎若しくは心血管に起因する死亡のいずれかが初めて認められることと定義した。本試験では、C3G コホートの 7 例中 1 例（14.3%）のみ複合臨床アウトカムに達し、腎不全に該当すると判断された。一方で、文献で報告されているコホート試験では、C3G 患者の 25%～40%が 4 年間の追跡調査で腎不全に達したと報告されている（Caravaca-Fontán et al. 2023; Bomback et al. 2018）。したがって、ペグセタコプランの投与は、C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する患者の腎生存期間を延長し、最終的に腎不全に進行する患者を減少させる可能性がある（2.7.3.3.4 項）。

- **腎生検での C3c 染色の減少：**APL2-C3G-310 試験では、Week 26 に腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合は、ペグセタコプラン群 74.29%及びプラセボ群 11.76%であり、ペグセタコプラン群で名目的な有意差が認められた（名目上の P<0.0001）。APL2-C3G-204 試験では、ペグセタコプランを投与した被験者で C3c 染色の減少が投与早期の Week 12 に認められ、Week 52 を通して持続した（2.7.3.3.4 項）。ペグセタコプランは C3 及び C3b を直接標的とし、C3 の過剰活性の抑制及び C3 分解産物の沈着を防止することで、腎臓の沈着物を減少させる。腎生検で C3c 染色が減少したことで、ペグセタコプランが C3／C3b 阻害剤として意図した標的効果を達成した。

APL2-C3G-204 試験（腎移植後に疾患再発した被験者のみが対象）の C3c 染色の減少及びその他の有効性評価項目、並びに APL2-C3G-310 試験の腎移植歴を有する被験者の部分集団データ（eGFR 及び血清中クレアチニン濃度の安定又は改善、並びにタンパク尿の減少）の結果から、腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者を対象としたペグセタコプランの有効性が裏付けられた（2.7.3.3.4.1 項）。

2.7.3.3.1 評価資料（APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間）

APL2-C3G-310 試験の結果は APL2-C3G-310 Week 26 CSR 及び APL2-C3G-310 Week 52 CSR に示した。APL2-C3G-310 Week 26 CSR の解析後及び APL2-C3G-310 Week 52 CSR のデータベースロック前に発生したデータ修正により、これらの 2 つの治験総括報告書の間で一部の結果に極めてわずかな違いがあった。これらのわずかな違いは、試験結果の解釈に影響を与えなかった。

2.7.3.3.1.1 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

合計 124 例がペグセタコプラン群（63 例）又はプラセボ群（61 例）に 1：1 の比で無作為割り付けされた。

全体的に、試験対象集団は C3G 及び一次性 IC-MPGN の実際の患者集団を概ね反映していた。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で概ね同様かつ均衡していた。スクリーニング時の年齢の平均値（SD）は 26.0（15.86）歳であり、青年期（12～17 歳）被験者は 55 例（44.4%）、成人被験者は 69 例（55.6%）であった。試験組入れ時の確定診断のための生検評価では、C3G が 96 例（77.4%）、一次性 IC-MPGN が 28 例（22.6%）であった（表 2.7.3-2、表 2.7.3-3、Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 10.3.2）。試験対象集団は、多様な地理的地域から組み入れられた C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者で構成された。治験薬を投与した日本人被験者は 3 例（ペグセタコプラン群 1 例及びプラセボ群 2 例）であった。被験者の特性に地理的地域特異的な違いは認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.2.2）。

腎移植歴を有する被験者は 9 例（7.3%）であった。無作為化投与期間にアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACEi）及び／又はアンジオテンシン受容体拮抗剤（ARB）を使用していた被験者は全体の 91.1%（いずれの投与群も 90%超）であった。さらに、無作為化投与期間に免疫抑制剤を使用していた被験者はペグセタコプラン群 74.6%及びプラセボ群 68.9%であった。併用使用が最も多く報告された免疫抑制剤は、ミコフェノール酸モフェチル［70 例（56.5%）］及びタクロリムス［23 例（18.5%）］であった。これらの 2 種類の薬剤を使用した被験者の割合は投与群間で均衡していた。コルチコステロイド（ペグセタコプラン群 41.3%及びプラセボ群 39.3%）及びナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬（ペグセタコプラン群 14.3%及びプラセボ群 11.5%）を使用した被験者の割合は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.3-2 ベースラインの人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

	統計量	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
スクリーニング時の年齢 (歳)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	28.2 (17.08)	23.6 (14.26)	26.0 (15.86)
	中央値	19.0	19.0	19.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	15.0, 45.0	16.0, 26.0	15.0, 27.0
	最小値, 最大値	12, 62	12, 74	12, 74
12 歳以上 17 歳以下	例数 (%)	28 (44.4)	27 (44.3)	55 (44.4)
18 歳以上	例数 (%)	35 (55.6)	34 (55.7)	69 (55.6)
性別				
男性	例数 (%)	26 (41.3)	28 (45.9)	54 (43.5)
女性	例数 (%)	37 (58.7)	33 (54.1)	70 (56.5)
人種				
白人	例数 (%)	45 (71.4)	46 (75.4)	91 (73.4)
アジア人	例数 (%)	9 (14.3)	9 (14.8)	18 (14.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	例数 (%)	1 (1.6)	0	1 (0.8)

	統計量	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
アメリカ先住民／アラスカ先住民	例数 (%)	1 (1.6)	0	1 (0.8)
ハワイ先住民／太平洋諸島人	例数 (%)	0	0	0
その他	例数 (%)	7 (11.1)	6 (9.8)	13 (10.5)
民族				
ヒスパニック	例数 (%)	15 (23.8)	10 (16.4)	25 (20.2)
非ヒスパニック又は非ラテン系	例数 (%)	41 (65.1)	47 (77.0)	88 (71.0)
未記載 [a]	例数 (%)	6 (9.5)	2 (3.3)	8 (6.5)
不明	例数 (%)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (2.4)

ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation
a) 一部の国では民族の収集が許可されていないため民族が未記載の被験者がいた。
Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.4.1

表 2.7.3-3 ベースラインの主な疾患特性（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

	統計量	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
スクリーニング時の生検に基づく基礎疾患				
C3G	例数 (%)	51 (81.0)	45 (73.8)	96 (77.4)
C3GN	例数 (%)	45 (71.4)	41 (67.2)	86 (69.4)
DDD	例数 (%)	4 (6.3)	4 (6.6)	8 (6.5)
未確定	例数 (%)	2 (3.2)	0	2 (1.6)
一次性 IC-MPGN	例数 (%)	12 (19.0)	16 (26.2)	28 (22.6)
症例報告書で報告された病歴に基づく基礎疾患				
C3G	例数 (%)	48 (76.2)	48 (78.7)	96 (77.4)
C3GN	例数 (%)	44 (69.8)	43 (70.5)	87 (70.2)
DDD	例数 (%)	4 (6.3)	4 (6.6)	8 (6.5)
未確定	例数 (%)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
一次性 IC-MPGN	例数 (%)	15 (23.8)	13 (21.3)	28 (22.6)
C3G／一次性 IC-MPGN の潜在的リスク因子				
遺伝的	例数 (%)	4 (6.3)	10 (16.4)	14 (11.3)
自己抗体	例数 (%)	12 (19.0)	9 (14.8)	21 (16.9)
その他	例数 (%)	8 (12.7)	8 (13.1)	16 (12.9)
疾患の徴候				
浮腫	例数 (%)	45 (71.4)	32 (52.5)	77 (62.1)
疲労	例数 (%)	16 (25.4)	8 (13.1)	24 (19.4)
血尿	例数 (%)	37 (58.7)	39 (63.9)	76 (61.3)
高血圧	例数 (%)	35 (55.6)	29 (47.5)	64 (51.6)
高脂血症	例数 (%)	24 (38.1)	19 (31.1)	43 (34.7)
ネフローゼ症候群	例数 (%)	32 (50.8)	27 (44.3)	59 (47.6)
蛋白尿	例数 (%)	58 (92.1)	55 (90.2)	113 (91.1)

	統計量	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
GFR 減少	例数 (%)	21 (33.3)	14 (23.0)	35 (28.2)
過去の腎移植の有無				
あり	例数 (%)	5 (7.9)	4 (6.6)	9 (7.3)
なし	例数 (%)	58 (92.1)	57 (93.4)	115 (92.7)
ベースラインの 24 時間蓄尿の uPCR (mg/g)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	3954.73 (2887.646)	3290.13 (2357.499)	3627.79 (2650.577)
	中央値	3151.00	2450.00	2861.00
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	2019.00, 5164.00	1633.00, 4236.00	1822.00, 4774.50
	最小値, 最大値	631.0, 14624.0	730.0, 14351.0	631.0, 14624.0
ベースラインの 3 日連続の早朝第一尿の uPCR (mg/g) [a]	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	3116.15 (2397.395)	2540.75 (2014.620)	2833.09 (2227.194)
	中央値	2389.22	1815.56	2031.31
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	1502.67, 3779.89	1156.44, 3009.56	1287.22, 3544.58
	最小値, 最大値	713.6, 11418.0	783.4, 10439.0	713.6, 11418.0
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m^2)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	78.5 (34.12)	87.2 (37.15)	82.8 (35.76)
	中央値	78.0	91.0	85.5
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	47.0, 106.0	52.0, 122.0	50.5, 110.5
	最小値, 最大値	25, 161	24, 156	24, 161
ベースラインの血清中クレアチニン濃度 (mg/dL)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	1.143 (0.5721)	1.101 (0.6474)	1.123 (0.6082)
	中央値	0.990	0.820	0.895
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	0.680, 1.560	0.660, 1.320	0.670, 1.415
	最小値, 最大値	0.45, 2.71	0.43, 3.01	0.43, 3.01
ベースラインの血清中 C3 濃度 (mg/dL)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	60.635 (45.7332)	56.311 (35.5540)	58.508 (40.9341)
	中央値	60.000	60.000	60.000
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	15.000, 100.000	20.000, 80.000	15.000, 92.500
	最小値, 最大値	10.00, 160.00	10.00, 130.00	10.00, 160.00
ベースラインの血清中アルブミン濃度 (g/dL)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	3.310 (0.6055)	3.387 (0.6976)	3.348 (0.6509)
	中央値	3.350	3.400	3.375

	統計量	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	2.950, 3.750	2.950, 3.900	2.950, 3.875
	最小値, 最大値	1.80, 4.55	1.90, 4.75	1.80, 4.75

C3G = C3 glomerulopathy; C3GN = C3 glomerulonephritis; DDD = dense deposit disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GFR = glomerular filtration rate; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio
a) ベースラインの uPCR は最大 9 回収集した検体から得られた uPCR の平均の結果とした。
Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.5.1

無作為化された 124 例のうち、6 例［ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 4 例（6.6%)］が無作為化投与期間に治験薬の投与及び試験を中止した。

併用薬を M2.7.4.1.3 表 2.7.4-5 に示した。年齢別及び腎移植の有無別の人口統計学的特性を Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.4.2 及び Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.24 にそれぞれ示した。

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

APL2-C3G-310 試験では、Week 26 にプラセボ群と比較してペグセタコプラン群で 3 日連続の早朝第一尿の uPCR に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少が認められ（MMRM 解析)、主要評価項目を達成した。

ベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比の幾何平均値は、ペグセタコプラン群が 0.328（95%信頼区間 0.252～0.428)、プラセボ群が 1.029（95%信頼区間 0.914～1.159）であった。ベースラインと比較した Week 26 のタンパク尿（uPCR）は、ペグセタコプラン群では 67.2%減少し、プラセボ群では 2.9%増加した。ペグセタコプラン群及びプラセボ群の間の uPCR の対数変換比の最小二乗（LS）平均値の差は−1.143（95%信頼区間−1.436～−0.850、P<0.0001）であった。これは、プラセボ群と比較したペグセタコプラン群のベースラインからの相対減少率 68.1%（95%信頼区間 57.3～76.2）と同等であった（表 2.7.3-4)。

表 2.7.3-4 MMRM でベースラインと比較した無作為化投与期間（Week 26）の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

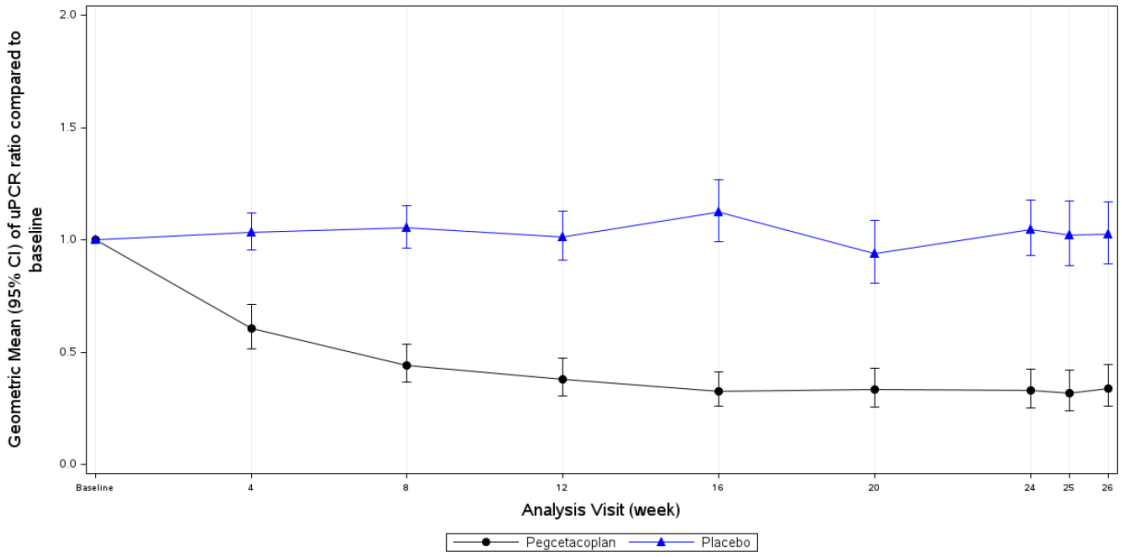
Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N = 63)	プラセボ群 (N = 61)
Week 24-25-26 [a]			
推定／比較 [b]			
LS 平均値 (SE)		−1.114 (0.1357)	0.029 (0.0605)
LS 平均値の 95% CI		(−1.380–−0.848)	(−0.090–0.148)
LS 平均値の差 (95% CI)		−1.143 (−1.436–−0.850)	

Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N = 63)	プラセボ群 (N = 61)
P 値		<0.0001	
幾何平均値 (95% CI) [c]		0.328 (0.252–0.428)	1.029 (0.914–1.159)
幾何平均値の比 (95% CI) [c]		0.319 (0.238–0.427)	

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

ベースラインと比較した 26 週間の無作為化投与期間の uPCR の対数変換比の幾何平均値を図 2.7.3-4 に示す。ペグセタコプラン群でタンパク尿（uPCR）が速やかに減少し（初回測定時点である投与開始 4 週間後）、この減少は 26 週間の無作為化投与期間を通して持続した。一方で、プラセボ群では同期間中の uPCR にほとんど変化は認められなかった。

図 2.7.3-4　MMRM でベースラインと比較した 26 週間の無作為化投与期間の来院別及び投与群別の uPCR の対数変換比の幾何平均値（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）



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

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

感度解析及び補足的解析の結果から、主要評価項目の頑健性が確認された（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Section 11.1.1.2、Section 11.1.1.3）。

非盲検投与期間の有効性の評価は 2.7.3.5.1 項に示した。切替群では uPCR の減少が認められた。治験薬の切替え後のタンパク尿（uPCR）の減少は、無作為化投与期間の Week 26 のペグセタコプラン群での減少と同程度であり、投与開始早期の Week 32 で明らかであった。

2.7.3.3.1.3 主な副次評価項目

APL2-C3G-310 試験での Week 26 の主な有効性の副次評価項目の結果（ITT 解析対象集団）を表 2.7.3-5 に示す。

主要評価項目、主な副次評価項目及び追加の副次評価項目の間で全体的な第 1 種の過誤を抑制するため、固定順序の階層的検定手順を用いた。したがって、最初の副次評価項目の統計学的有意性は、主要評価項目の主要解析で統計学的有意性が認められた場合のみ評価した。残りの副次評価項目も同様の階層的検定手順で評価した。全体的に、主な副次評価項目の解析結果は、腎機能及び C3c 染色を含む疾患活動性の重要な指標について、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者に対するペグセタコプランの臨床的に意味のある治療効果を示した。

表 2.7.3-5 Week 26 の主な有効性の副次評価項目の結果（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

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

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

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

Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.15.1.1, Table 14.1.16.1.1, Table 14.1.17.1.3, Table 14.1.18.1.3, and Table 14.1.19.1.1.

2.7.3.3.1.3.1 腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合

APL2-C3G-310 試験では、腎臓複合評価項目の達成基準を以下の両方を満たすことと定義した。

- ベースラインと比較して uPCR が 50%以上減少
- ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善（ベースラインからの eGFR 低下が 15%以内）

Week 26 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合はペグセタコプラン群で統計学的に有意に高かった（ペグセタコプラン群 49.21%及びプラセボ群 3.28%、P<0.0001）。プラセボ群に対するペグセタコプラン群の Week 26 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者のオッズ比は 27 倍［オッズ比 27.516（95%信頼区間 6.105～124.026）、P<0.0001］であった（表 2.7.3-5 及び Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.15.1.1）。

腎臓複合評価項目の達成基準のうち、タンパク尿（uPCR）の減少がペグセタコプラン群で特に顕著であった（2.7.3.3.1.3.2 項）。

腎臓複合評価項目の部分集団解析の結果は全体集団と概ね同様であった。特に、ペグセタコプランの治療効果は、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、年齢グループ（成人又は青年期）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく部分集団間で一致していた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 14.2.2）。

2.7.3.3.1.3.2 尿中タンパク／クレアチニン比が 50%以上減少した被験者の割合

Week 26 に uPCR が 50%以上減少した被験者の割合はペグセタコプラン群で統計学的に有意に高かった（ペグセタコプラン群 60.32%及びプラセボ群 4.92%、P<0.0001）。プラセボ群に対するペグセタコプラン群の Week 26 に本評価項目を達成した被験者のオッズ比は 31 倍［オッズ比 30.932（95%信頼区間 8.401～113.897）、P<0.0001］であった（表 2.7.3-5 及び Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.16.1.1）。

部分集団解析の結果は全体集団と概ね同様であった。特に、ペグセタコプランの治療効果は、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、年齢グループ（成人又は青年期）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく部分集団間で一致していた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 14.2.3）。

2.7.3.3.1.3.3 腎生検での病理組織学的評価項目

APL2-C3G-310 試験では、成人被験者のみでスクリーニング期間（無作為化前の 28 週間以内、ベースライン）及び Week 26 に腎生検の実施を必須とした。18 歳未満の被験者は、中央病理診断施設が診断を確定するための適切な腎生検を過去に実施している場合、スクリーニング期間及び Week 26 の腎生検の実施は不要とした。そのため、腎生検の評価項目は成人被験者のみを対象に評価した（ペグセタコプラン群 35 例、プラセボ群 34 例）。

2.7.3.3.1.3.3.1 C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインからの変化量

Week 26 の C3G histologic index スコアの活動性スコアはペグセタコプラン群で数値的に減少（改善）が大きかったが、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった［ベースラインからの変化量の LS 平均値はペグセタコプラン群−3.482（95%信頼区間−4.721～−2.244）及びプラセボ群−2.480（95%信頼区間−3.775～−1.186）、LS 平均値の差は−1.002（95%信頼区間−2.803～0.798）、P=0.2753］（表 2.7.3-5 及び Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.18.1.3）。

C3G histologic index スコア（活動性スコア及び慢性化スコア）は、C3G を有する患者の疾患進行の予後予測ツールとして 2018 年に開発された（Bomback et al. 2018）。この評価項目は、治療効果を評価するための縦断的な使用に関しては検証されていない。さらに、連続した腎生検の不足のため、実臨床又は臨床試験での活動性スコアの自然推移のデータは限定されている。文献では、自然腎で 2 回目の生検を実施した 39 例（C3G が 31 例及び IC-MPGN が 8 例）の組織学的スコアが報告されている（Lomax-Browne et al. 2022）。当該報告では、ベースライン及び 2 回目の生検の間の組織学的スコアの変化を比較した。特に、活動性スコアは治療に関わらず経時的に減少した。治験実施計画書で複数回の生検の実施を規定している最近の他のプラセボ対照臨床試験では様々な治療群とプラセボ群の間で活動性スコアに統計学的に有意な差は認められなかった（Bomback et al. 2024b; Kavanagh et al. 2024）。

2.7.3.3.1.3.3.2 腎生検でベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合

Week 26 に腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合は、プラセボ群（11.76%）と比較してペグセタコプラン群（74.29%）で非常に高かった。プラセボ群に対するペグセタコプラン群の Week 26 に C3c 染色の減少の評価項目を達成した被験者のオッズ比は 27 倍［オッズ比 27.392（95%信頼区間 6.477～115.852）、名目上の P<0.0001］であった（表 2.7.3-5 及び Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.19.1.1）。さらに、Week 26 に C3c 染色カテゴリーが 0 に達した被験者の割合は、ペグセタコプラン群では 71.4%、プラセボ群では 8.8%であった。これらの結果は、ペグセタコプランが糸球体への C3 分解産物のさらなる沈着を防ぎ、腎臓が既存の沈着物を減少させることを示している（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.19.1.2）。

部分集団解析の結果は全体集団と概ね同様であった。特に、ペグセタコプランの治療効果は、基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく部分集団間で一致していた（Study

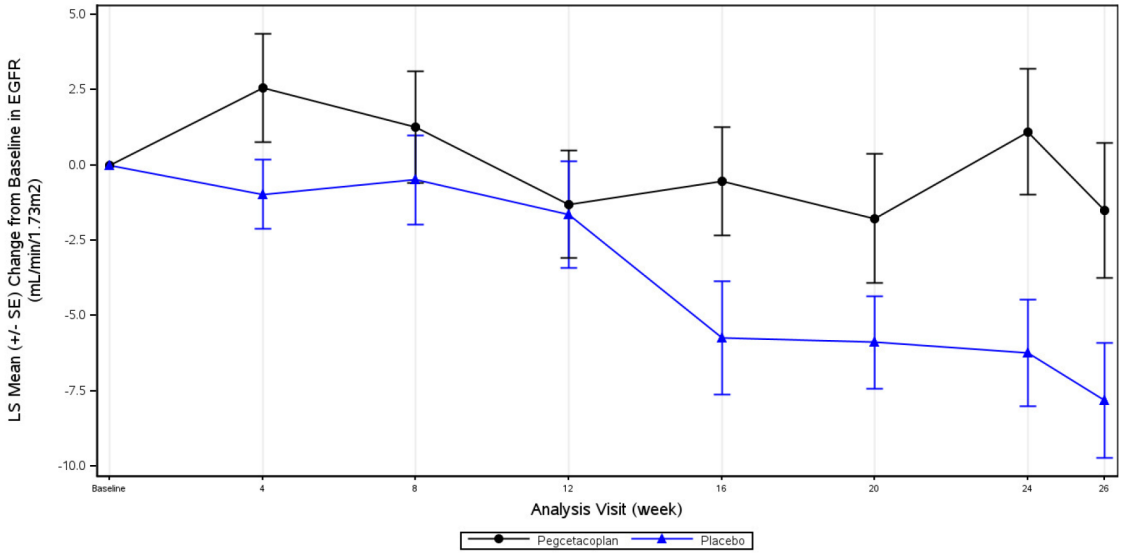
APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 14.2.6）。C3G 及び一次性 IC-MPGN は、それぞれ腎生検での C3 及び Ig 染色の優位性で定義されるが、C3 の沈着は両疾患の一因であると考えられている（Smith et al. 2019; Nester et al. 2024）。腎生検で C3c 染色が減少したことで、ペグセタコプランが C3／C3b 阻害剤として意図した標的効果を達成することが確認され、タンパク尿及び eGFR の変化の臨床的意義を裏付けた。

2.7.3.3.1.3.4　推算糸球体濾過量のベースラインからの変化量

全体的に、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群では経時的な eGFR の変化量の LS 平均値の低下が緩やかであり、ペグセタコプランによる腎機能の全体的な安定が示された。

Week 26 の eGFR のベースラインからの変化量の LS 平均値はペグセタコプラン群 −1.497 mL/min/1.73 m^2（95%信頼区間−5.892～2.899）及びプラセボ群−7.808 mL/min/1.73 m^2（95%信頼区間−11.570～−4.047）であった。LS 平均値の差は 6.312 mL/min/1.73 m^2（95%信頼区間 0.501～12.122）であり（名目上の P=0.0333）、プラセボと比較してペグセタコプランによる eGFR の安定が示された（図 2.7.3-5 及び Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.17.1.3）。

図 2.7.3-5　MMRM でベースラインと比較した無作為化投与期間（Week 26）の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）



eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error.

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

Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 14.2.4.2

ペグセタコプランの治療効果は、ベースラインの血清中 C3 濃度が基準値であった被験者を除く全ての部分集団間で概ね一致していた。ベースラインの血清中 C3 濃度が基準値であった被験者集団では、主要評価項目及びその他の主な副次評価項目でその他の部分集団と同様の結果が認められたことを考慮すると、この部分集団では投与群間で eGFR のベースラインからの変化量に差が認められなかったことはおそらく偶然であり、被験者数が少ないことに起因していると考えられる（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.29）。

2.7.3.3.1.4 その他の副次評価項目及び探索的評価項目

その他の副次評価項目の解析は Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Section 11.1.1.6 に示し、表 2.7.3-6 に要約した。P 値は全て名目上であり、多重検定の調整は実施しなかった。

その他の副次評価項目である Week 24 に 24 時間蓄尿の uPCR が 1 g/日未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で高かった（ペグセタコプラン群 36.51%及びプラセボ群 11.48%、名目上の P=0.0006）。

表 2.7.3-6 Week 26 のその他の副次評価項目の結果（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

評価項目	ペグセタコプラン群	プラセボ群	投与群間の比較
タンパク尿（uPCR）が 1 g/日未満を達成した被験者, 例数 (%)[a]	N=63 23 (36.51)	N=61 7 (11.48)	オッズ比[b] (95% CI) 5.753 (2.106–15.716) 名目上の P=0.0006
ベースラインの血清中アルブミン濃度が LLN を下回る被験者について、血清中アルブミン濃度が正常化した被験者, 例数 (%)[c]	N=27 21 (77.78)	N=23 1 (4.35)	オッズ比[b] (95% CI) 88.341 (8.863–880.544) 名目上の P=0.0001
ベースラインの血清中 C3 濃度が LLN を下回る被験者について、血清中 C3 濃度が LLN を超える被験者, 例数 (n, %)[d]	N=41 37 (90.24)	N=49 3 (6.12)	名目上の P=0.0094
FACIT-Fatigue 尺度スコアのベースラインからの変化量, LS 平均値 (95% CI)	N=63 0.929 (−1.549–3.407)	N=61 0.367 (−1.949–2.683)	LS 平均値の差(95% CI)[c] 0.562 (−2.739–3.863) 名目上の P=0.7384
KDQOL スコアのベースラインからの変化量, LS 平均値 (95% CI)	N=63 0.757 (−2.385–3.900)	N=61 −0.587 (−3.847–2.672)	LS 平均値の差(95% CI)[c] 1.345 (−3.237–5.927) 名目上の P=0.5648

CI = confidence interval; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat; KDQOL = Kidney Disease Quality of Life; LLN = lower limit of normal; LS = least square; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.

a) Week 24 の 24 時間蓄尿の結果を使用した。
b) 投与群を独立変数としてベースライン値、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで解析した。複合ストラテジーが用いられ、ICEs の発生時又は発生後の反応は非レスポンダーとみなした。ICEs 以外の理由で測定値が欠測している被験者は非レスポンダーとみなした。
c) 投与群を固定効果としてベースライン値、基礎疾患の種類及び層別因子で調整した共分散分析モデルで解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止は治療方針ストラテジーを用いた。

d) この評価項目は事後解析と定義したため、信頼区間を示していない。
Sources: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.20.1.2, Table 14.1.21.1.2, Table 14.1.22.1.2, Table 14.1.23.1.3, and Table 14.1.24.1.3.

探索的評価項目である Week 26 にタンパク尿が正常化（すなわち uPCR が 0.2 g/g 未満）した被験者の割合は、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で高かった（ペグセタコプラン群 17.46%及びプラセボ群 0%、名目上の P=0.0006）。探索的評価項目の解析は Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Section 11.1.1.7 に示した。

2.7.3.3.2 評価資料（APL2-C3G-204 試験）

APL2-C3G-204 試験は、腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人患者を対象にペグセタコプランの安全性及び有効性を評価する継続中の非盲検、無作為化、比較対照、第 2 相試験であった。本試験の結果は、C3G 及び一次性 IC-MPGN の治療薬としてのペグセタコプランの有効性を裏付ける作用機序及び PD の根拠として提示した。コア期（Part A）で被験者は Group 1（試験期間を通してペグセタコプランを投与）又は Group 2（最初の 12 週間の比較期はペグセタコプランを投与せず、残りの 40 週間はペグセタコプランを投与）に 3：1 の比で割り付けられた。被験者は 12 週間の比較期の後に 40 週間の非比較期に参加し、長期継続期（Part B）に移行することが可能であった（2.7.3.5.3 項）。

2.7.3.3.2.1 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

本試験には合計 13 例の腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人患者が組み入れられ、C3G が 10 例（76.9%）、一次性 IC-MPGN が 3 例（23.1%）であった。13 例のうち、Group 1 に 10 例、Group 2 に 3 例が組み入れられた。全ての被験者が Part A の非比較期（最長 40 週間）にペグセタコプランを投与した。合計 10 例が Week 52 まで治験薬の投与を完了し、3 例が非比較期に治験薬の投与を中止した。

2.7.3.3.2.2 有効性の主要評価項目の結果

Week 12 に C3c 染色が減少した（ベースラインと比較して C3c 染色カテゴリーが少なくとも 2 段階の減少と定義）被験者の割合は、Group 1 が 50%（5/10 例、95%信頼区間 18.7～81.3）、Group 2 が 33.3%（1/3 例、95%信頼区間 0.8～90.6）であった。Week 12 の結果を表 2.7.3-7 に示す。さらに、Group 1 の C3c 染色が減少した 4/5 例は Week 12 に C3c 染色カテゴリーが 0 であり、電子顕微鏡で沈着物が認められなかった。これらのデータは、ペグセタコプランが糸球体への C3 分解産物のさらなる沈着を防ぎ、腎臓が既存の沈着物を減少させることを示している。

表 2.7.3-7 Week 12 に腎生検で C3c 染色が減少した被験者数及び割合（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-204 試験）

C3c 染色の減少	統計量	Group 1 (N = 10)	Group 2 (N = 3)
あり	例数 (%)	5 (50.0)	1 (33.3)
	95% CI	18.7–81.3	0.8–90.6
なし	例数 (%)	5 (50.0)	2 (66.7)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat
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。
Source: Adapted from Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 7, Table 14.1.14

有効性の主要評価項目の結果の詳細は Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Section 11.4 に示した。

補体バイオマーカーの濃度及びベースラインからの変化量の PD 評価の要約を Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Section 11.5 に示した。Group 1 ではベースラインから Week 12 までに sC5b-9 の低下が認められ、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−528.0（955.19）ng/mL、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は−61.6%（30.65）であった。また、Group 1 ではベースラインから Week 12 までに C3 の上昇が認められ、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は 235.0（83.71）mg/dL、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 4715.4%（8639.85）であった。Group 2 では血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度の変化は小さかった（Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Figure 3、Figure 4）。

これらの結果は、APL2-C3G-310 試験で認められた組織学的な結果（C3c 染色の減少）及び全身的な PD マーカーの結果（血清中の C3 の上昇及び血漿中 sC5b-9 の低下）と全体的に一致しており（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 11.2.2、M2.7.2）、ペグセタコプランが腎臓及び全身において意図した標的効果を達成することを裏付ける作用機序の根拠が得られた。

その他の有効性評価項目の結果は、腎移植後の患者集団間で有効性を比較した表 2.7.3-8 に示した。eGFR の安定又は改善、及びタンパク尿の減少を含む本試験のその他の有効性評価項目の結果から、腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象としたペグセタコプランの有効性が裏付けられた。

2.7.3.3.3 参考資料（APL2-201 試験 Part A）

APL2-201 試験は、自然腎で補体介在性腎症（IgAN、LN、PMN、及び C3G）を有する患者を対象にペグセタコプランの有効性及び安全性を評価する非盲検、第 2 相試験であった。本試験は、48 週間のコア期（Part A）及び長期継続期（Part B）で構成された（2.7.3.5.4 項）。

2.7.3.3.3.1 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

C3G コホートには 8 例が組み入れられ、そのうち 7 例が 48 週間のコア期（Part A）を完了した。

2.7.3.3.3.2　APL2-201 試験 Part A の C3G 患者の有効性の結果

主要評価項目を評価した結果、C3G コホートでベースラインから Week 48 までにタンパク尿の改善（減少）が認められた。特に、24 時間蓄尿の uPCR の平均値（SD）はベースライン時に 3.26（1.71）mg/mg、Week 48 に 1.18（0.776）mg/mg であり、個々の uPCR のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−2.03（2.020）mg/mg、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は −50.89%（39.146）であった（Study APL2-201 Interim CSR Table 16）。6 例で Week 48 に eGFR の安定又は改善が認められた（Study APL2-201 Interim CSR Section 11.4.4.1）。

C3G コホートではベースラインから Week 48 までに sC5b-9 濃度が低下した。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−923.20（1051.978）μg/L であり、変化率の平均値（SD）は −57.31%（19.297）であった（APL2-201 Interim CSR Section 11.6.1）。

C3G コホートではベースラインからの血清中 C3 濃度の上昇が認められた［ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 666.40%（477.592）］（Study APL2-201 Interim CSR Section 11.4.4.2）。

本試験の Part A の結果の詳細は Study APL2-201 Interim CSR Section 11.4.6 に示した。

2.7.3.3.4　全有効性試験の結果の比較検討

タンパク尿（尿中タンパク／クレアチニン比）

タンパク尿を評価した全ての試験で、ペグセタコプランを投与した被験者では各試験のベースライン及びプラセボを投与した被験者と比較してタンパク尿の減少が認められた。

APL2-C3G-310 試験の結果を以下に示す。

- APL2-C3G-310 試験では、C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを投与したとき、Week 26 でプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるタンパク尿の減少（68.1%）が認められ（P<0.0001）、主要評価項目を達成した。ベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の比の幾何平均値は、ペグセタコプラン群が 0.328（95%信頼区間 0.252～0.428）、プラセボ群が 1.029（95%信頼区間 0.914～1.159）であった。ベースラインと比較した Week 26 のタンパク尿は、ペグセタコプラン群では 67.2%減少し、プラセボ群では 2.9%増加した（表 2.7.3-4 及び 2.7.3.3.1.2 項）。
- タンパク尿（uPCR）は速やかに減少し（初回測定時点である投与開始 4 週間後）、26 週間の無作為化投与期間を通して持続した。一方で、プラセボ群では同期間中にほとんど変化は認められなかった（2.7.3.3.1.2 項）。
- 切替群では、26 週間の非盲検投与期間にペグセタコプランを投与した後に継続群と同程度のタンパク尿の減少（uPCR で測定）が認められた（図 2.7.3-7）。
- 主な副次評価項目である、Week 26 に腎臓複合評価項目（uPCR が 50%以上減少かつ eGFR 低下が 15%以内）を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で統計学的に有意に高かった（ペグセタコプラン群 49.21%及びプラセボ群 3.28%）。プラセボ群に対するペグセタコプラン群の Week 26 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の

オッズ比は 27 倍［オッズ比 27.516（95%信頼区間 6.105～124.026）、P<0.0001］であった。本試験の腎臓複合評価項目の達成基準のうち、タンパク尿の減少がペグセタコプラン群で特に顕著であった（2.7.3.3.1.3.1 項及び 2.7.3.3.1.3.2 項）。

- Week 26 に uPCR が 50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で統計学的に有意に高かった（ペグセタコプラン群 60.32%及びプラセボ群 4.92%）。プラセボ群に対するペグセタコプラン群の Week 26 に uPCR が 50%以上減少した被験者のオッズ比は 31 倍［オッズ比 30.932（95%信頼区間 8.401～113.897）、P<0.0001］であった（2.7.3.3.1.3.2 項）。
- Week 24 にタンパク尿（24 時間蓄尿で測定）が 1 g/日未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で高かった（ペグセタコプラン群 36.51%及びプラセボ群 11.48%、名目上の P=0.0006）。同様に、探索的評価項目である、Week 26 にタンパク尿が正常化（すなわち uPCR が 0.2 g/g 未満）した被験者の割合は、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で高かった（ペグセタコプラン群 17.46%及びプラセボ群 0%、名目上の P=0.0006）（2.7.3.3.1.4 項）。

APL2-C3G-204 試験の結果を以下に示す。

- 事後解析の結果、ベースラインの uPCR（3 日連続の早朝第一尿に基づく uPCR で評価）が 1000 mg/g 以上であった部分集団では、Week 12 の uPCR のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、Group 1（ペグセタコプランを投与、5 例）で−39.216%（47.5281）、Group 2（標準治療を投与、2 例）で−2.803%（2.1781）であった。

APL2-201 試験の結果を以下に示す。

- ペグセタコプランの投与により C3G コホートで uPCR の減少が認められた。Week 48 の 24 時間蓄尿の uPCR のベースラインからの変化率の平均値（SD）は−50.89%（39.146）であった（2.7.3.3.3.2 項）。

腎生検での C3c 染色

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験（表 2.7.3-7）で得られた腎生検での C3c 染色の減少を伴う病理組織学的データは、ペグセタコプランが C3 活性化を抑制することで糸球体への C3 分解産物のさらなる沈着を防ぎ、腎臓が既存の沈着物を減少させることを示している。

- APL2-C3G-310 試験では、Week 26 に C3c 染色が減少した被験者の割合は、プラセボ群（11.76%）と比較してペグセタコプラン群（74.29%）で非常に多かった。プラセボ群に対するペグセタコプラン群の Week 26 に C3c 染色カテゴリーが少なくとも 2 段階減少した被験者のオッズ比は 27 倍［オッズ比 27.392（95%信頼区間 6.477～115.852）、名目上の P<0.0001］であった（2.7.3.3.1.3.3.2 項）。さらに、Week 26 に C3c 染色カテゴリーが 0 に達した被験者の割合は、ペグセタコプラン群では 71.4%、プラセボ群では 8.8%であった。
- APL2-C3G-204 試験では、Week 12 に C3c 染色が減少した被験者の割合は、Group 1 が 50%（5/10 例、95%信頼区間 18.7～81.3）、Group 2 が 33.3%（1/3 例、95%信頼区間 0.8～90.6）で

あった。さらに、Group 1 の C3c 染色が減少した 4/5 例は Week 12 に C3c 染色カテゴリーが 0 であり、電子顕微鏡で沈着物は認められなかった。

推算糸球体濾過量

全体的に、ペグセタコプランの投与により腎機能の安定が認められた。APL2-C3G-310 試験ではプラセボ群と比較して非盲検投与期間を通して eGFR の安定が持続し、APL2-C3G-314 試験の評価時点でも持続した。APL2-201 試験でも同様に eGFR の安定が認められた。

APL2-C3G-310 試験の結果を以下に示す。

- 全体的に、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群では経時的な eGFR の変化量の LS 平均値の低下が緩やかであり、ペグセタコプランによる腎機能の安定が示された。Week 26 の eGFR のベースラインからの変化量の LS 平均値は、ペグセタコプラン群 −1.497 mL/min/1.73 m^2（95%信頼区間−5.892～2.899）及びプラセボ群−7.808 mL/min/1.73 m^2（95%信頼区間−11.570～−4.047）であった。LS 平均値の差は 6.312 mL/min/1.73 m^2（95%信頼区間 0.501～12.122）であり（名目上の P=0.0333）、プラセボと比較してペグセタコプランによる eGFR の安定が示された（2.7.3.3.1.3.4 項）。
- プラセボ群では当初、無作為化投与期間にベースラインから Week 26 まで eGFR の低下が認められたが、非盲検投与期間にペグセタコプラン投与に切り替えた後、eGFR は安定かつ持続し、無作為化投与期間に認められたペグセタコプランの eGFR に対する治療効果を裏付けた（2.7.3.5.1.5 項）。

APL2-C3G-204 試験の結果を以下に示す。

- 副次評価項目の 1 つは、eGFR が安定又は改善した経時的な被験者の割合（ベースラインからの低下が 25%以内と定義）であった。Week 12 までに eGFR が安定又は改善した被験者は、Group 1 では 8/10 例（80.0%）であった。

APL2-201 試験の結果を以下に示す。

- C3G コホートで Week 48 に eGFR が安定又は改善した（ベースラインからの低下が 25%以内と定義）被験者は 6/8 例であった。ペグセタコプランの投与期間である平均 3.7 年間（中央値で 4.3 年間）を通して、C3G コホートの eGFR の平均値は安定した。eGFR の平均値（SD）は、Part A のベースラインでは 95.443（44.3494）mL/min/1.73 m^2（7 例）、Part B の Week 156 では 100.240（48.3658）mL/min/1.73 m^2（5 例）であった。

補体バイオマーカー

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験の PD データでは、ペグセタコプラン投与により血清中 C3 濃度の上昇及び血漿中 sC5b-9 濃度の低下が認められ、C3／C3b 標的への結合及び補体カスケードの全身的な抑制の根拠が示された（M2.7.2）。

表 2.7.3-8 C3G 又は一次性 IC-MPGN に対するペグセタコプランの臨床的有効性を裏付ける臨床試験の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びに試験の進捗状況

試験番号	試験対象集団／被験者数	進捗状況及び期間	評価項目					
			uPCR の減少	腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合	uPCR が 50%減少した被験者の割合	C3G histologic index スコアの活動性スコアの変化量	C3c 染色が減少した被験者の割合	eGFR の変化量
評価資料								
APL2-C3G-310 試験	C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断された成人及び青年期（12～17 歳）の患者（腎移植の有無を問わない） 124 例（ペグセタコプラン群 63 例、プラセボ群 61 例）	完了 CSR（Week 26 及び Week 52）	主要評価項目	主な副次評価項目				
			Week 26 時点の幾何平均値の比（ペグセタコプラン対プラセボ） 0.319（95%信頼区間 0.238–0.427） プラセボ群と比較したペグセタコプラン群の相対減少率 68.1%（P<0.0001）と同等 ベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比の幾何平均値 ペグセタコプラン群 0.328（95%信頼区間 0.252–0.428）、プラセボ群 1.029（95%信頼区間 0.914–1.159） ペグセタコプラン群で 67.2%減少、プラセボ群で 2.9%増加	Week 26 時点の割合 ペグセタコプラン群 49.21%、プラセボ群 3.28% オッズ比 27.516（95%信頼区間 6.105–124.026）（P<0.0001）	Week 26 時点の割合 ペグセタコプラン群 60.32%、プラセボ群 4.92% オッズ比 30.932（95%信頼区間 8.401–113.897）（P<0.0001）	ベースラインからの変化量の LS 平均値 ペグセタコプラン群−3.482（95%信頼区間−4.721–−2.244）、プラセボ群−2.480（95%信頼区間−3.775–−1.186） LS 平均値の差 −1.002（95%信頼区間−2.803–0.798）、P=0.2753	ペグセタコプラン群 74.29%、プラセボ群 11.76%（名目上の P<0.0001） オッズ比 27.392（95%信頼区間 6.477–115.852）（名目上の P<0.0001）	Week 26 の eGFR のベースラインからの変化量の LS 平均値 ペグセタコプラン群 −1.497 mL/min/1.73 m^2（95%信頼区間−5.892–2.899）、プラセボ群 −7.808 mL/min/1.73 m^2（95%信頼区間−11.570–−4.047） LS 平均値の差 6.312 mL/min/1.73 m^2（95%信頼区間 0.501–12.122） 名目上の P=0.0333

試験番号	試験対象集団／被験者数	進捗状況及び期間	評価項目					
			uPCR の減少	腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合	uPCR が 50%減少した被験者の割合	C3G histologic index スコアの活動性スコアの変化量	C3c 染色が減少した被験者の割合	eGFR の変化量
APL2-C3G-204 試験	腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人患者 ペグセタコプラン群 10 例（12 週間の比較期）、対照群 3 例（12 週間の比較期）[a]	完了 CSR Part A：12 週間の無作為化投与期間を含む、52 週間の評価期間［完了、データカットオフ（52 週間）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］Part B：長期継続期	探索的評価項目 Week 12 の uPCR の変化量（記述統計量） 24 時間蓄尿の平均値のベースラインからの変化量（SD）： ペグセタコプラン群 –458.13（924.683）mg/g、対照群–261.00（268.701）mg/g 早朝第一尿の平均値のベースラインからの変化量（SD）： ペグセタコプラン群 –457.98（956.059）mg/g、対照群 98.11（286.075）mg/g	-	探索的評価項目 Week 12 の割合 24 時間蓄尿： ペグセタコプラン群 30%、対照群では認められなかった 早朝第一尿： ペグセタコプラン群 50%、対照群では認められなかった	探索的評価項目 活動性スコアの平均値（SD） ペグセタコプラン群： ベースライン：8.4（6.72）、 Week 12：2.9（2.92） 対照群： ベースライン：3.3（5.77）、 Week 12：1.0（1.73）	主要評価項目 Week 12 の割合： ペグセタコプラン群 50.0%、対照群 33.3% Week 52 の割合 53.8%	副次評価項目 eGFR の変化量は評価しなかった。 Week 12 に eGFR が安定又は改善した被験者の割合（eGFR 低下が 25%以内と定義）： ペグセタコプラン群 80%、対照群 100%

試験番号	試験対象集団／被験者数	進捗状況及び期間	評価項目					
			uPCR の減少	腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合	uPCR が 50%減少した被験者の割合	C3G histologic index スコアの活動性スコアの変化量	C3c 染色が減少した被験者の割合	eGFR の変化量
参考資料								
APL2-201 試験 (C3G コホート)	IgAN、LN、PMN、又は C3G と診断された成人患者（C3G 患者は 16 歳以上） C3G コホート（ITT 解析対象集団 8 例）	完了（CSR で解析完了） Part A：48 週間 データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	主要評価項目 ベースラインからの uPCR の変化量（記述統計量） Week 48 の 24 時間蓄尿の平均値（SD）−2.03（2.020）mg/mg（ITT 解析対象集団） ベースラインからの変化率の平均値（SD） −50.89%（39.146）	-	-	-	-	副次評価項目 eGFR の変化量は評価しなかった。 8 例中 6 例に eGFR の安定又は改善（eGFR 低下が 25%以内と定義）が認められた。
		Part B：長期継続期[c] データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Week 144 のベースラインからの変化量（記述統計量）（N＝5）[b] 24 時間蓄尿の平均値（SD）−1.9052（0.33612）mg/mg（ITT 解析対象集団） Part A ベースラインからの変化率の平均値（SD）−60.24%（28.017%）	-	-	-	-	Week 156 5 例中 4 例に eGFR の安定又は改善（eGFR 低下が 25%以内と定義）が認められた。 Part B の経時的な変化率の平均値（SD） −7.80%（37.833%）

試験番号	試験対象集団／被験者数	進捗状況及び期間	評価項目					
			uPCR の減少	腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合	uPCR が 50%減少した被験者の割合	C3G histologic index スコアの活動性スコアの変化量	C3c 染色が減少した被験者の割合	eGFR の変化量
APL2-C3G-314 試験	APL2-C3G-310 試験を完了し、ペグセタコプランの投与により臨床的なベネフィットが得られたと治験担当医師に判断された C3G／一次性 IC-MPGN を有する患者	継続中（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 120 週間	主要評価項目 早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ベースラインからの変化量）（314 試験 ITT 解析対象集団 53 例） Re-aligned ベースライン[d]：2432.221（95%信頼区間 1986.7988–2977.5038）mg/g Week 64（25 例）：758.245（95%信頼区間 488.9809–1175.7824）mg/g Re-aligned ベースラインと比較した Week 64 の幾何平均値の比は 0.290（95%信頼区間 0.1784–0.4699）であり、ベースラインからの 71%の減少を示した。	-	副次評価項目 Week 64 の割合（314 試験 ITT 解析対象集団 26 例）Re-aligned ベースラインとの比較：57.7%（95%信頼区間 36.92–76.65）	-	-	副次評価項目 Week 64（314 試験 ITT 解析対象集団 25 例） Re-aligned ベースライン[d]の平均値（SD） 72.0（34.04）mL/min/1.73 m^2 Week 64 の平均値（SD）（合計）： 79.6（42.40）mL/min/1.73 m^2 ベースラインからの変化率の平均値（SD） 11.3%（45.32）

C3G = C3 glomerulopathy; CSR = clinical study report; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; IgAN = IgA 腎症; ITT = intent-to-treat; LN = ループス腎炎; LS = least square; PMN = 一次性膜性糸球体腎炎; SAP = statistical analysis plan; SD = 標準偏差; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.

a) 被験者は Group 1（52 週間を通してペグセタコプランを投与）又は Group 2（最初の 12 週間はペグセタコプランを投与せず、残りの 40 週間はペグセタコプランを投与）に 3：1 の比で割り付けられた。

b) 24 時間蓄尿のデータを示した。ベースラインの欠測のため、早朝第一尿検体の解析は被験者数が少なかった（5 例）。

c) Part A の評価項目を Part B（長期継続期）に適応し、SAP version 2.0 に概要を記載した。Part A の評価項目は主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目として定義しなかった。

d) Re-aligned ベースライン：APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間にペグセタコプランを投与した被験者では、APL2-C3G-310 試験で使用されたベースラインの値をベースラインと定義した（ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した）。APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間にプラセボを投与した被験者では、非盲検投与期間に移行する前の欠測のない最終の測定値をベースラインと定義した［ベースラインの uPCR は Week 24、25、26（又はペグセタコプランの初回投与前の直近の 3 回の来院時）に採取した早朝第一尿検体の uPCR の平均を算出した］。

Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.14.1.3, Table 14.1.15.1.1, Table 14.1.16.1.1, Table 14.1.17.1.3, Table 14.1.18.1.3, and Table 14.1.19.1.1; APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.19.1, Table 14.1.19.2, Table 14.1.20.1, Table 14.1.20.2, Table 14.1.27, Table 14.1.14, and Table 14.1.16; APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.14.2; Study ALP2-201 Interim CSR Table 14.2.1.1.1; and Table 14.2.3.2.1; Study ALP2-201 Final CSR Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.4.1.1 and Table 14.2.4.2; Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.10.1.2, Table 14.1.11.1.1, and Table 14.1.12.1.

2.7.3.3.4.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験間での腎移植後の被験者の uPCR、eGFR 及び C3c 染色の比較

APL2-C3G-310 試験は腎移植の有無を問わない C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者、APL2-C3G-204 試験は腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象とした。腎移植後の被験者は、APL2-C3G-310 試験では 9 例、APL2-C3G-204 試験では 13 例が組み入れられた。

試験間の全体の比較と同様に、APL2-C3G-310 試験と APL2-C3G-204 試験の試験デザイン、試験期間、対象集団、及び有効性評価項目の定義に多くの違いがあるため、腎移植後の被験者を対象とした 2 試験間の直接的な比較は困難であった。特に複数の適格基準が異なり、eGFR に関する基準は、APL2-C3G-310 試験ではベースラインの eGFR のカットオフ値が 30 mL/min/1.73 m^2 以上であったことに対し、APL2-C3G-204 試験ではより低い 15 mL/min/1.73 m^2 以上であった。また、タンパク尿に関する基準は、APL2-C3G-310 試験ではスクリーニング時の 24 時間蓄尿のタンパク尿が少なくとも 1 g/日及びスクリーニング期間中に収集した早朝第一尿の検体のうち 2 回以上で uPCR が 1000 mg/g 以上であったが、APL2-C3G-204 試験ではタンパク尿の基準が設定されていなかった。

APL2-C3G-310 試験では腎移植後の部分集団の被験者数が限られていたことを考慮して比較するべきであるが、本部分集団の患者の希少性を考慮すると、被験者数は十分であったと考えられた。

<u>タンパク尿の減少（uPCR で測定）</u>

両試験で腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを投与したとき、大幅かつ臨床的に意味のあるタンパク尿の減少が認められた。

APL2-C3G-310 試験の腎移植後の被験者（ペグセタコプラン群 5 例、プラセボ群 4 例）：

腎移植後の被験者では、ベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の比の幾何平均値は、ペグセタコプラン群が 0.508（95%信頼区間 0.319～0.809）、プラセボ群が 1.447（95%信頼区間 0.748～2.800）であった。ベースラインと比較した Week 26 のタンパク尿は、ペグセタコプラン群では 49.2%減少し、プラセボ群では 44.7%増加した。ペグセタコプラン群及びプラセボ群の間の Week 26 のベースラインからの相対減少率は 64.9%（95%信頼区間 12.9～85.9）であった。Week 12 の幾何平均値は、ペグセタコプラン群が 0.455（95%信頼区間 0.276～0.751）、プラセボ群が 1.711（95%信頼区間 0.901～3.249）であった。ベースラインと比較した Week 12 のタンパク尿は、ペグセタコプラン群では 54.5%減少し、プラセボ群では 71.1%増加した。ペグセタコプラン群及びプラセボ群の間の Week 12 のベースラインからの相対減少率は 73.4%（95%信頼区間 34.8～89.1）であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.14.4.12）。

Week 26 に uPCR が 50%以上減少した腎移植後の被験者の割合は、ペグセタコプラン群では 60%であったが、プラセボ群ではいなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.16.3.6）。

APL2-C3G-204 試験の腎移植後の被験者（ペグセタコプランを投与した被験者 10 例、標準治療を受けた被験者 3 例）：

Week 12 の早朝第一尿の uPCR に基づくタンパク尿の減少がペグセタコプランを投与した被験者で認められたが、標準治療を受けた被験者では認められなかった。Week 12 の早朝第一尿の uPCR のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、ペグセタコプランを投与した被験者で−457.98（956.059）mg/g、標準治療を受けた被験者で 98.11（286.075）mg/g であり、変化率はペグセタコプランを投与した被験者では−22.99%、標準治療を受けた被験者では 26.15%であった（Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.19.2）。24 時間蓄尿のデータは Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.19.1 及び表 2.7.3-8 に示した。

Week 12 に早朝第一尿検体（3 回の平均値）で uPCR が 50%以上減少した腎移植後の被験者の割合は、ペグセタコプランを投与した被験者では 50%であったが、標準治療を受けた被験者ではいなかった（Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.20.2）。

<u>腎機能の安定（eGFR で測定）</u>

両試験で腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを投与したとき、eGFR の安定が認められた。

APL2-C3G-310 試験の腎移植後の被験者（ペグセタコプラン群 5 例、プラセボ群 4 例）：

ベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量の平均値（SD）は、ペグセタコプラン群−2.400（8.0187）mL/min/1.73 m^2、プラセボ群−9.667（7.5056）mL/min/1.73 m^2 であり、プラセボと比較してペグセタコプランで eGFR の低下は小さかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.17.4.11）。

APL2-C3G-204 試験の腎移植後の被験者（ペグセタコプランを投与した被験者 10 例、標準治療を受けた被験者 3 例）：

ベースラインと比較した Week 12 の eGFR の変化量の平均値（SD）は、ペグセタコプランを投与した被験者で 1.9（21.74）mL/min/1.73 m^2、標準治療を受けた被験者で−6.0（2.65）mL/min/1.73 m^2 であった（Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.15）。本試験では、両 Group のほとんどの被験者が比較期に eGFR が安定又は改善した（ベースラインからの低下が 25%以内と定義）（Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.16）。

<u>腎生検での C3c 染色の減少</u>

両試験で腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを投与したとき、腎生検での C3c 染色の減少が認められた。

APL2-C3G-310 試験の腎移植後の被験者（ペグセタコプラン群 4 例、プラセボ群 4 例）：

腎生検が評価可能な被験者は 8 例であった。Week 26 に C3c 染色が減少した被験者の割合は、ペグセタコプラン群 100%（4/4 例）、プラセボ群 25%（1/4 例）であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.19.3.6）。

APL2-C3G-204 試験の腎移植後の被験者（ペグセタコプランを投与した被験者 10 例、標準治療を受けた被験者 3 例）：

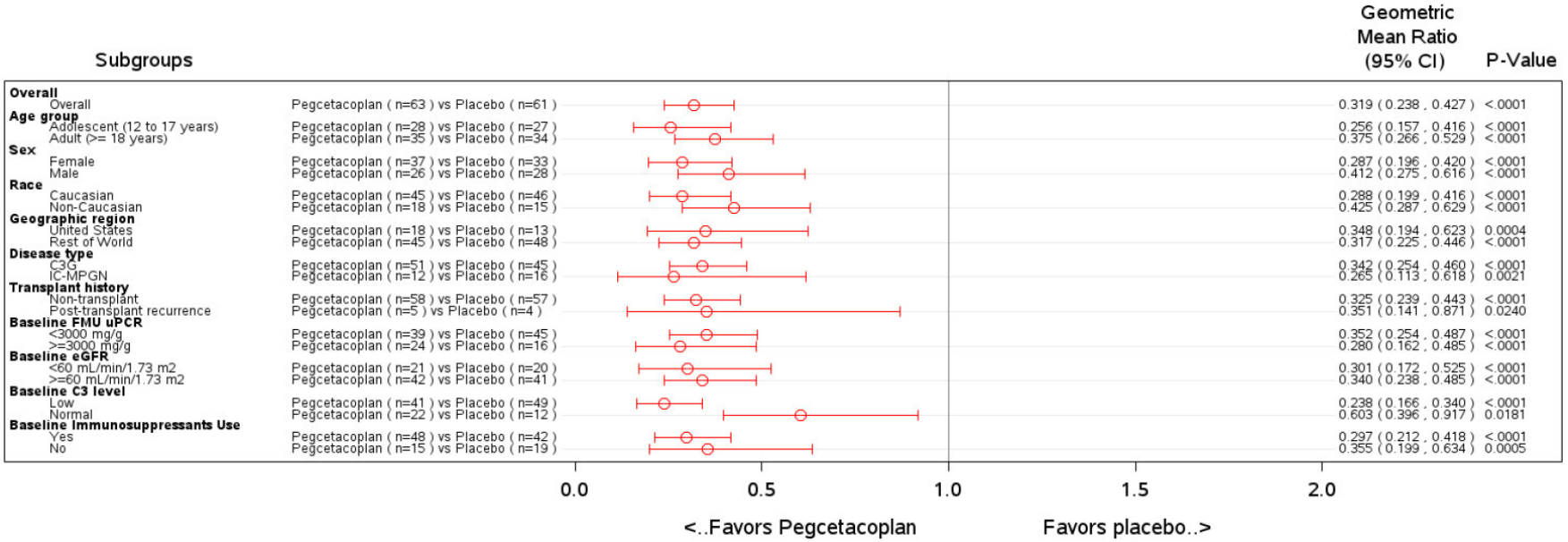
主要評価項目はペグセタコプランを 12 週間投与した後に腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合であった。Week 12 に C3c 染色が減少した被験者の割合は、ペグセタコプランを投与した被験者が 50%（5/10 例、95%信頼区間 18.7～81.3）、標準治療を受けた被験者が 33.3%（1/3 例、95%信頼区間 0.8～90.6）であった（Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.14）。さらに、ペグセタコプランを投与した被験者のうち C3c 染色が減少した 4/5 例は、Week 12 に C3c 染色カテゴリーが 0 であった。

2.7.3.3.5 部分集団における結果の比較

APL2-C3G-310 試験では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析を実施し、主要評価項目の結果の部分集団間での一貫性を評価した（2.7.3.2.1.3.2 項）。

全ての部分集団で、ペグセタコプランを投与したとき Week 26 にプラセボ群と比較して uPCR が大幅に減少した。特に、以降に記述するとおり、ペグセタコプランの治療効果は基礎疾患の種類（C3G 又は一次性 IC-MPGN）、年齢グループ（成人又は青年期）、腎移植歴（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）、及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無に基づく重要な部分集団で一貫していた（図 2.7.3-6）。これらの結果は、主要評価項目の結果の頑健性をさらに裏付けた。

図 2.7.3-6 部分集団別のベースラインから無作為化投与期間（Week 26）の uPCR の変化量の幾何平均値の比のフォレストプロット（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）



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

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

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

2.7.3.3.5.1 基礎疾患の種類

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

uPCR の幾何平均値（95%信頼区間）の群間差（ペグセタコプラン群及びプラセボ群）は、uPCR の減少に対するペグセタコプランの治療効果（相対減少率）が C3G（65.8%）及び一次性 IC-MPGN（73.5%）で一貫していることを示した（表 2.7.3-9）。

eGFR の LS 平均値の差（ペグセタコプラン群及びプラセボ群）は、C3G で 5.209 mL/min/1.73 m^2 及び一次性 IC-MPGN で 9.309 mL/min/1.73 m^2 であり、ペグセタコプランによる eGFR の安定が C3G 及び一次性 IC-MPGN で一貫していることを示した（表 2.7.3-10）。

表 2.7.3-9 基礎疾患別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

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

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

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

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

表 2.7.3-10 基礎疾患別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

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

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

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

2.7.3.3.5.2 年齢

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

uPCR の幾何平均値（95%信頼区間）の群間差（ペグセタコプラン群及びプラセボ群）は、uPCR の減少に対するペグセタコプランの治療効果（相対減少率）が青年期（74.4%）及び成人（62.5%）の被験者で一貫していることを示した（表 2.7.3-11）。

eGFR の LS 平均値の差（ペグセタコプラン群及びプラセボ群）は、青年期で 9.678 mL/min/1.73 m^2 及び成人で 3.851 mL/min/1.73 m^2 であり、ペグセタコプランによる eGFR の安定が年齢グループで一貫していることを示した（表 2.7.3-12）。

表 2.7.3-11 年齢別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

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

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

a) 投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM で

ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止は治療方針ストラテジーを用いた。
b) 幾何平均値及び幾何平均値の比は指数化した LS 平均値及び LS 平均値の差で推定した。
c) Week 24、25、26 の均等加重平均の複合比較を用いて Week 24、25、26 の LS 平均値を推定した。
注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。
注：uPCR の単位は mg/g とした。
Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.14.4.2.

表 2.7.3-12 年齢別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

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

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

2.7.3.3.5.3 腎移植歴

腎移植歴別の部分集団でペグセタコプランの投与により Week 26 の早朝第一尿の uPCR の減少及び eGFR の安定が認められた。この結果は、ITT 解析対象集団全体での減少と一致しており、

自然腎で罹患した被験者及び腎移植後に疾患再発した被験者の間でのペグセタコプランの有効性を裏付けた。

uPCR の幾何平均値（95%信頼区間）の群間差（ペグセタコプラン群及びプラセボ群）は、uPCR の減少に対するペグセタコプランの治療効果（相対減少率）が腎移植後に疾患再発した被験者（64.9%）及び自然腎で罹患した被験者（67.5%）で一貫していることを示した（表 2.7.3-13）。

eGFR の LS 平均値の差（ペグセタコプラン群及びプラセボ群）は、腎移植後に疾患再発した被験者で 9.273 mL/min/1.73 m^2 及び自然腎で罹患した被験者で 5.865 mL/min/1.73 m^2 であり、ペグセタコプランによる eGFR の安定が腎移植歴に関わらず一貫していることを示した（表 2.7.3-14）。

表 2.7.3-13 腎移植歴別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の早朝第一尿の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

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

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

a) 投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子であるベースラインの腎生検及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続

固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始には仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止には治療方針ストラテジーを用いた。

b) 幾何平均値及び幾何平均値の比は指数化した LS 平均値及び LS 平均値の差で推定した。

c) Week 24、25、26 の均等加重平均の複合比較を用いて Week 24、25、26 の LS 平均値を推定した。

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

注：uPCR の単位は mg/g とした。

Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.14.4.12.

表 2.7.3-14 腎移植歴別及び無作為化投与期間の投与群別の MMRM でベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

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

CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error.

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

注：ベースラインの eGFR は治験薬の初回投与前に評価された欠測のない最終の測定値を用いて算出した。

注：eGFR の単位は mL/min/1.73 m^2 とした。

Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.17.4.12.

2.7.3.3.6 日本人集団の解析の結果

2.7.3.3.6.1 被験者の内訳

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

2.7.3.3.6.2 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

日本人被験者の主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3-15 に示す。

全ての被験者は組入れ時に青年期であり、基礎疾患の種類は C3G であった。腎移植歴がある被験者はいなかった。

表 2.7.3-15 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（APL2-C3G-310 試験、日本人被験者）

被験者番号	投与群	年齢	性別	基礎疾患の種類	移植歴
[redacted]	プラセボ群	[redacted]	女性	C3G	なし
[redacted]	プラセボ群	[redacted]	男性	C3G	なし
[redacted]	ペグセタコプラン群	[redacted]	女性	C3G	なし

C3G = C3 glomerulopathy.
Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.4.6, Listing 16.2.4.7.

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

日本人被験者の主要評価項目の結果を表 2.7.3-16 に示す。

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

表 2.7.3-16 ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比（APL2-C3G-310 試験、日本人被験者）

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

[redacted]	ペグセタコプラン群	2758.3	2071.9	−686.4	−24.9

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

2.7.3.3.6.4 主な副次評価項目

日本人被験者の主な副次評価項目の結果を表 2.7.3-17 に示す。

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

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

日本人被験者はいずれも青年期であったため、Week 26 に腎生検を実施せず、病理組織学的評価を行わなかった（APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.4.6、Listing 16.2.6.4、Listing 16.2.6.5）。

表 2.7.3-17 主な副次評価項目の結果（APL2-C3G-310 試験、日本人被験者）

被験者番号	投与群	早朝第一尿の uPCR がベースラインから 50%以上減少	腎臓複合評価項目の達成	eGFR (mL/min/1.73m^2)		
				ベースライン	Week 26	ベースラインからの変化量
[redacted]	プラセボ群	なし	なし	100	97	−3
[redacted]	プラセボ群	なし	なし	129	102	−27
[redacted]	ペグセタコプラン群	なし	なし	93	115	22

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

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

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

全ての日本人被験者がペグセタコプランの投与によって eGFR の改善が認められた。継続群の 1 例（[redacted]）及び切替群の 1 例（[redacted]）で、Week 52 に eGFR のベースラインからの上昇が認められた（それぞれ 29 mL/min/1.73 m^2 及び 22 mL/min/1.73 m^2 上昇）。切替群の他の 1 例

（[redacted]）では、ペグセタコプランへ切り替えた Week 26（102 mL/min/1.73 m^2）から Week 52（119 mL/min/1.73 m^2）に eGFR が改善した（APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.6.2a）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 成人患者の用法・用量

成人に対するペグセタコプランの投与レジメンは 1080 mg を週 2 回皮下投与である。この投与レジメンは、意味のある PD 反応が生じるのに十分なペグセタコプランの全身曝露が得られ、概ね安全で良好な忍容性を示すよう意図された（M2.7.2.3.4）。

成人用量である 1080 mg は、既承認の効能又は効果である「発作性夜間ヘモグロビン尿症」と同じ用法及び用量である。APL2-C3G-310 試験での本用量を用いた評価は、APL2-201 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第 3 相試験（APL2-302 試験及び APL2-308 試験）の PK／PD 及び有効性データに裏付けられている。この投与レジメンでは、過去の試験結果と同様のペグセタコプランの全身曝露及び PD 効果が得られた。

APL2-201 試験は C3G 患者を対象とした最初の臨床試験であった。Part A では、被験者にペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回皮下投与し、Week 24 以降はペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下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 回皮下投与に変更した。ペグセタコプランを皮下投与した過去の臨床経験及び非臨床毒性試験に基づいて初回の用量を選択した。

1080 mg は最初に予備的な PK モデルから得られた用量であり、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与時と 360 mg を 1 日 1 回皮下投与時の血清中濃度が同様であると予測した。被験者の毎日の投与の負担を減らし、投与遵守率を向上させるために、週 2 回等のより少ない投与回数のレジメンを検討した。APL2-302 試験の Week 16 までの追加データを含む全 10 試験の統合データに基づく母集団 PK モデルの結果、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 1080 mg を週 2 回皮下投与したときの曝露量は、270 mg 及び 360 mg を 1 日 1 回皮下投与したときに予測される曝露量の中間であった。ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与する投与レジメンは発作性夜間ヘモグロビン尿症の症状の管理に適していると結論付けられ、C3G 及びその他の補体依存性腎症を含む適応症全体に対する投与レジメンとして選択された。

腎機能障害がペグセタコプランの PK に影響を与えないことが APL2-CP-PV-205 試験（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資料）で示されているため、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者の一部で想定される腎機能障害の重症度を考慮した用量調整は行わず、健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験のデータを用いることを可能とした（M2.7.2.1.3.1）。

2.7.3.4.2 青年期患者の用法・用量

主要な臨床試験での青年期被験者に対する投与レジメンは、成人被験者に対してペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与したときと同様の曝露量を得ることを目的として設定した。成

人被験者の母集団 PK モデルに基づき、青年期被験者を対象にモデルに基づくシミュレーションを行った。モデルには、10 試験のペグセタコプランの血清中濃度－時間データを組み入れた［健康被験者を対象とした第 1 相試験を 5 試験、高度腎機能障害を有する成人被験者を対象とした特別な集団試験、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する成人患者を対象とした第 1b/2a 相試験を 3 試験、及び発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する成人患者を対象とした第 3 相試験（APL2-302 試験の Week 16 までのデータ）］。青年期被験者の皮下投与レジメンを選択するために使用したモデル解析の結果を以下に要約する。

- 体重 50 kg 以上の青年期（12～17 歳）の被験者に対する 1080 mg を週 2 回の投与レジメンは、成人被験者に同用量を投与するときと同様の曝露量を得ると想定された。
- 体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年期被験者に対する初回用量 648 mg 及びその後 810 mg を週 2 回の投与レジメンは、Week 1、Week 2 及び Week 16（定常状態）に、成人被験者に 1080 mg を週 2 回投与するときと同様の曝露量を得ると想定された。
- 体重 30 kg 以上 35 kg 未満の青年期被験者に対する初回及び 2 回目に 540 mg、並びにその後 648 mg を週 2 回の投与レジメンは、Week 1、Week 2 及び Week 16（定常状態）に、成人被験者に 1080 mg を週 2 回投与するときと同様の曝露量を得ると想定された。

上述の投与レジメンに基づく母集団 PK 解析では、共変量である年齢によるペグセタコプランの曝露量に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。このことから、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する青年期の被験者を対象として APL2-C3G-310 試験で評価された体重に基づく固定用量を用いたとき、年齢及び体重別にモデルが予測したペグセタコプランの曝露量は、成人被験者の曝露量と適切に一致していることが示唆された。母集団 PK 解析の結果は M2.7.2 に示した。

2.7.3.4.3　日本人患者の用法・用量

日本人と外国人の間で C3G 又は一次性 IC-MPGN の疾患特性に違いがなく、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する現在の治療法が本邦と他国で類似しており、外因性要因に違いはない。加えて、ペグセタコプランの初回承認申請時に提出した発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験の結果では、日本人と外国人の間で PK パラメータに意味のある差は認められず、内因性要因に違いはなかった。さらに、APL2-C3G-310 試験の日本人被験者の有効性の結果は、全体集団の有効性の結果に基づく想定範囲内であり、日本人及び外国人の C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者の間でバイオマーカーの結果も同様であった。APL2-C3G-310 試験に参加した日本人被験者は少なく、一次性 IC-MPGN を有する被験者は組入れられなかったため、一概に結論づけることは難しいものの、これらの所見に基づき、日本人患者でも外国人患者と同様の用量で、同様の有効性を達成することが期待され、日本人患者に対する用量調整は不要と考えられる。

推奨用法・用量の根拠に関する詳細は M2.7.2 に示した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象としたペグセタコプランの効果の持続性の根拠を、1）APL2-C3G-310 試験の 52 週間の最終解析、2）長期継続試験である APL2-C3G-314 試験の中間解析、3）APL2-C3G-204 試験の 52 週間の最終解析、及び 4）APL2-201 試験の Part B（長期継続期）の最終解析の結果から示す。

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験を合わせて、6 ヵ月間の評価を完了した被験者は 118 例（6 例が無作為化投与期間中に中止した）、12 ヵ月間の評価を完了した被験者は 114 例（APL2-C3G-310 試験では、最初にペグセタコプラン群に 59 例及びプラセボ群に 55 例が無作為に割り付けられ、26 週間後に全例がペグセタコプランの投与に移行した）であった。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、18 ヵ月間の評価（APL2-C3G-314 試験の 6 ヵ月間の評価）を完了した被験者は約 24 例であった。また、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験の約 1 年間の評価を完了した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者は 19 例であり、APL2-201 試験の 4 年間の評価を完了した被験者は 5 例であった（表 2.7.3-18）。

表 2.7.3-18 C3G 又は一次性 IC-MPGN の臨床開発プログラムでの被験者の追跡調査の要約（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

	Number of evaluable participants			
Study	6-month visit	1-year visit	18-months visit	4-year visit
APL2-C3G-310/314	118	114[a]	24	NA
APL2-C3G-204	NA	12	NA	NA
APL2-201	NA	7	NA	5
Total	118	72	24	5

Study APL2-C3G-314 is a long-term extension of Study APL2-C3G-310. Numbers in this table represented the number of participants who completed study visits up to the approximate time point.
a) The final cut-off date for Study APL2-C3G-310 was [redacted]20[redacted].
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR; Study APL2-C3G-314 Interim CSR; Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR; Study APL2-201 Final CSR.

2.7.3.5.1 APL2-C3G-310 試験の非盲検期間

非盲検投与期間の評価項目は全て探索的であったため、本項では無作為化投与期間中の主要評価項目及び主な副次評価項目に関連する評価項目のみについて議論する。無作為化投与期間にプラセボの投与を受け、非盲検投与期間にペグセタコプランの投与に切り替えた被験者の有効性データから、本試験の主要な評価期間（無作為化投与期間）に認められた治療効果が裏付けられた。また、無作為化投与期間及び非盲検投与期間の両方でペグセタコプランの投与を受けた被験者の有効性データから、治療効果の持続性が裏付けられた。

52 週間の最終解析では、本試験の非盲検投与期間で少なくとも 1 回ペグセタコプランの投与を受けた被験者は 118 例であった（6 例が無作為化投与期間中に治験薬の投与中止及び試験を中

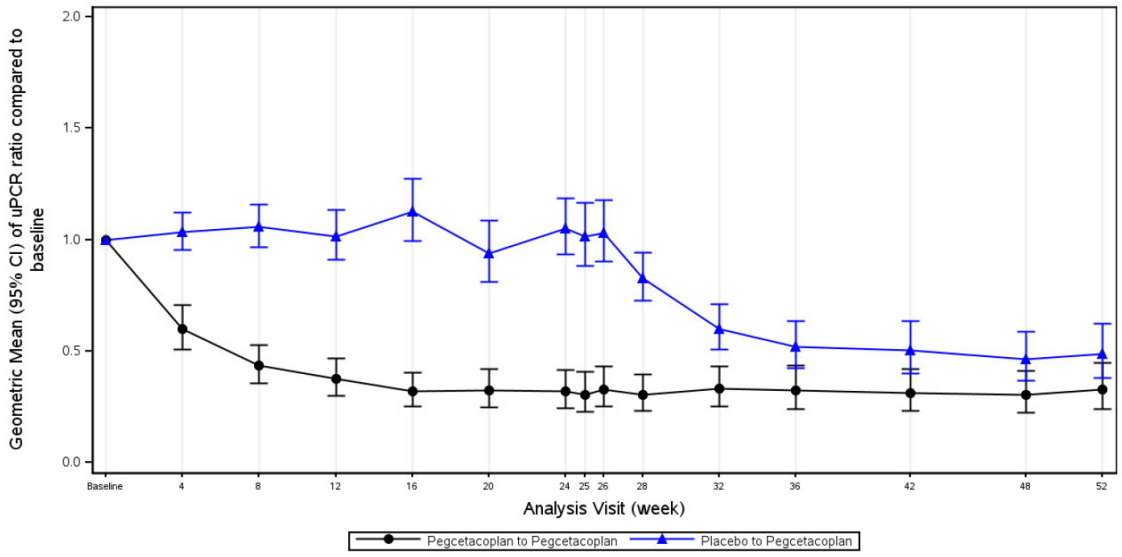
止し、4 例が非盲検投与期間中に治験薬の投与中止及び試験を中止した）。Week 52（すなわち非盲検投与期間）での治験薬投与を完了し、長期継続試験である APL2-C3G-314 試験に移行可能であった被験者は 114 例であった。非盲検投与期間での投与期間の平均値（SD）は 171.3（26.08）日、中央値は 176.0 日であった。有効性の結果は、APL2-C3G-310 試験で無作為に割り付けられた全ての被験者を含む ITT 解析対象集団を対象に示した。MMRM 解析は、Week 52 までの欠測データに対して、ランダム欠測の仮定を用いた。

2.7.3.5.1.1　Week 52 の uPCR の解析

Week 52 の最終解析データから uPCR の減少に対するペグセタコプランの治療効果（MMRM、ITT 解析対象集団）が認められた。

- 継続群では uPCR の減少が Week 26 以降も維持された（図 2.7.3-7）。
- 切替群では Week 26 にペグセタコプランの投与に切り替えた後に uPCR の減少が認められ、ペグセタコプラン群の Week 26 でのタンパク尿の減少の程度及び速度と同程度であり、投与開始早期の Week 32 で明らかな減少が認められた。

図 2.7.3-7　来院別及び投与群別の MMRM でベースラインと比較した 52 週間の早朝第一尿の uPCR の幾何平均値（95%信頼区間）（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）



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

注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した uPCR の対数変換比を解析した。無作為に発生する欠測を前提に仮想ストラテジーとして MMRM を用いることでデータの欠測値を補完した。幾何平均値は指数化した LS 平均値で推定した。

Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Figure 14.2.1.2a.

APL2-C3G-310 試験の非盲検投与期間のその他の有効性評価項目の結果は、切替群で認められたとおりペグセタコプランの治療効果を裏付け、さらに継続群で認められたとおり Week 26 以降も治療効果が維持されることを示した。

2.7.3.5.1.2 Week 52 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合

Week 52 に腎臓複合評価項目（uPCR が 50%以上減少及びベースラインからの eGFR の低下が 15%以内）の達成基準を満たした被験者の割合は、継続群で 38.10%、切替群で 36.07%であった（表 2.7.3-19）。この結果は、無作為化投与期間の Week 26 に認められた結果と同程度であった。継続群の結果から、効果の持続性が裏付けられた。

表 2.7.3-19 Week 52 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

パラメータ	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)
腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者, 例数 (%)	24 (38.10)	22 (36.07)
ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善 (ベースラインからの低下が 15%以内) した被験者, 例数 (%)	39 (61.90)	42 (68.85)
ベースラインと比較して uPCR が 50%以上減少した被験者, 例数 (%)	32 (50.79)	25 (40.98)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.

注：ベースラインの eGFR は治験薬の初回投与前に評価された欠測のない最終の測定値を用いて算出した。ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。
腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者は以下のとおり定義した。
（1）ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善（ベースラインからの低下が 15%以内）
（2）ベースラインと比較して uPCR が 50%以上減少
複合ストラテジーが用いられ、ICEs の発生時又は発生後の腎臓複合評価項目は非レスポンダーとみなした。
ICEs 以外の理由で Week 52 の eGFR 及び／又は uPCR が欠測している被験者は非レスポンダーとみなした。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.15.1.1a.

2.7.3.5.1.3 Week 52 に 50%以上のタンパク尿減少を達成した被験者の割合

Week 52 の早朝第一尿の uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、継続群で 50.79%、切替群で 40.98%であった（表 2.7.3-19）。この結果は、無作為化投与期間の Week 26 にペグセタコプラン群で認められた結果と同程度であった。継続群の結果から、効果の持続性が裏付けられた。

2.7.3.5.1.4 腎生検での病理組織学的評価項目

Week 52 の腎生検の実施は任意であったため、C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインからの変化量及びベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合は Week 52 では解析しなかった。

2.7.3.5.1.5 Week 52 の推算糸球体濾過量のベースラインからの変化量

継続群では 52 週間を通して eGFR が安定しており、効果の持続性が裏付けられた。切替群では、プラセボを投与したベースラインから Week 26 に eGFR の低下が認められたが、ペグセタコプラン投与に切り替えた後に eGFR は安定及び持続し、無作為化投与期間の Week 26 にペグセタコプラン群で認められた eGFR に対する治療効果を裏付けた。

Week 52 の eGFR（mL/min/1.73 m^2）の実測値及びベースラインからの変化量を全試験期間の投与群別に表 2.7.3-20 に示す。

表 2.7.3-20 Week 52 の eGFR の実測値及びベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

パラメータ	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)
被験者数	57	53
ベースラインの平均値 (SD)	79.018 (33.8107)	89.226 (36.3470)
ベースラインの中央値	78.000	95.000
Week 52 の実測値の平均値 (SD)	76.316 (39.8968)	84.245 (34.7922)
Week 52 の実測値の中央値	74.000	84.000
ベースラインからの変化量の平均値 (SD)	−2.702 (21.5232)	−4.981 (18.1781)
ベースラインからの変化量の中央値	−2.000	−5.000

eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation.
注：ベースラインの eGFR は治験薬の初回投与前に評価された欠測のない最終の測定値を用いて算出した。
注：eGFR の単位は mL/min/1.73 m^2 とした。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.17.1.1a.

Week 52 の eGFR のベースラインからの変化量は投与群間で同程度であった（表 2.7.3-21）。

表 2.7.3-21 MMRM でベースラインと比較した Week 52 の eGFR の変化量の解析（ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-310 試験）

パラメータ	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)
LS 平均値 (SE)	−3.651 (2.6640)	−4.720 (2.2291)
LS 平均値の 95% CI	(−8.927–1.625)	(−9.134–−0.305)

CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error.
注：投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの eGFR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した eGFR の変化量（平均値）を解析した。無作為に発生する欠測を前提に仮想戦略として MMRM を用いることでデータの欠測値を補完した。ベースラインの eGFR は治験薬の初回投与前に評価された欠測のない最終の測定値を用いて算出した。
注：eGFR の単位は mL/min/1.73 m^2 とした。
Source: APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.17.1.3a.

2.7.3.5.2 APL2-C3G-314 試験

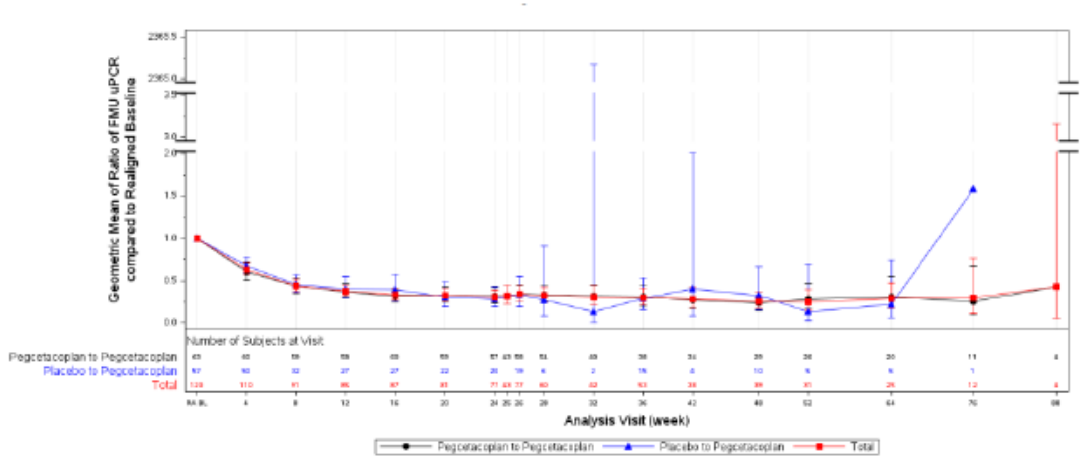
APL2-C3G-314 試験は、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象としたペグセタコプランの長期安全性及び有効性データを示すことを目的とした。本試験は継続中のため、データは、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、非盲検投与期間完了前）時点の中間データである。

uPCR の減少及び eGFR の安定に対するペグセタコプランの長期有効性は、APL2-C3G-310 試験で被験者がペグセタコプランの初回投与後（Re-Aligned ベースライン）、APL2-C3G-314 試験の投与期間を通して解析した。その他の解析は、314 試験ベースライン（APL2-C3G-314 試験のペグセタコプランの初回投与前）及び APL2-C3G-310 試験のベースライン（ペグセタコプラン又はプラセボの初回投与前）を用いて APL2-C3G-314 試験の治験総括報告書に示した。

これらの予備的な評価の結果は、ペグセタコプランの投与による uPCR の減少が 52 週間以上の投与期間を超えて持続されることを示した（図 2.7.3-8）。Re-Aligned ITT 解析対象集団（120 例）では、Re-Aligned ベースラインでの早朝第一尿の uPCR の幾何平均値（95%信頼区間）は 2249.880（1974.0117～2564.3015）mg/g であった。ペグセタコプラン投与開始後の Week 64 の早朝第一尿の uPCR の幾何平均値（95%信頼区間）は 758.245（488.9809～1175.7824）mg/g、Re-Aligned ベースラインと比較した Week 64 の幾何平均値の比（95%信頼区間）は 0.290（0.1784～0.4699）であり、タンパク尿（uPCR）はベースラインから 71%減少した。eGFR の変化量の平均値は比較的安定していた。Re-Aligned ITT 解析対象集団（120 例）では、ペグセタコプランの投与により Re-Aligned ベースラインと比較して eGFR は安定し、Week 64 までほとんど変化は認められなかった（図 2.7.3-9）。Week 64 より後は被験者数が少ないため、データの解釈は困難であった。

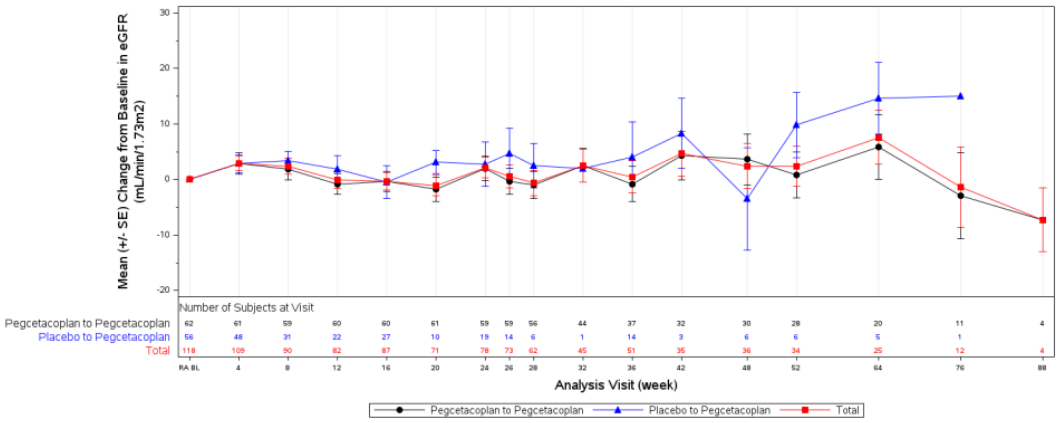
APL2-C3G-314 試験のその他の有効性評価項目の結果は、ペグセタコプランの治療効果の持続をさらに裏付けた（Study APL2-C3G-314 Interim CSR Section 11.1）。

図 2.7.3-8 Re-Aligned ベースラインと比較した早朝第一尿の uPCR の幾何平均値の比（95%信頼区間）（Re-Aligned ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-314 試験）



FMU = first morning spot urine; ITT = intent-to-treat; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio.
Notes: Re-aligned baseline: For participants who received pegcetacoplan during the RCP in Study APL2-C3G-310, the baseline was defined as the baseline value used in Study APL2-C3G-310, ie, baseline uPCR value was calculated as the average of the uPCR measurements from at least 6 of the 9 FMU samples collected between the start of screening and day 1, inclusive. For participants who received placebo during the RCP in the antecedent study, the baseline was defined as the last available nonmissing assessment prior to enrolling into the OLP in Study APL2-C3G-310, ie, baseline was calculated as the average of the uPCR values from the FMU samples collected during week 24, week 25, and week 26 (or, the 3 most recent visits prior to the first administration of pegcetacoplan) in that study. Analysis visit week was counted after receiving the first dose of pegcetacoplan in Study APL2-C3G-310.
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Figure 14.2.10.1.2d.

図 2.7.3-9　Re-Aligned ベースラインからの eGFR の変化量の平均値（SE）（Re-Aligned ITT 解析対象集団）（APL2-C3G-314 試験）



eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = intent-to-treat; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; SE = standard error.
Notes: Re-aligned baseline: For participants who received pegcetacoplan during the RCP in Study APL2-C3G-310, the baseline eGFR was defined as the baseline value used in Study APL2-C3G-310. For participants who received placebo during the RCP in the antecedent study, the baseline was defined as the last available nonmissing assessment prior to enrolling into the OLP in Study APL2-C3G-310. Analysis visit week was counted after receiving the first dose of pegcetacoplan in APL2-C3G-310 study.
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Figure 14.2.11.1.1d.

2.7.3.5.3　APL2-C3G-204 試験の Week 52

2.7.3.5.3.1　Week 52 の腎生検での C3c 染色の減少

Week 12 の C3c 染色の減少に対するペグセタコプランの効果は Week 52 まで持続した。

Week 52 の腎生検での C3c 染色の減少は、被験者全体で 53.8%（7/13 例、95%信頼区間 25.1～80.8）に認められた（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.14.2）。Week 13 以降に全ての被験者がペグセタコプランの投与を受け、投与期間の範囲は 40～52 週間であったことに注意が必要である。6 例は Week 52 の C3c 染色カテゴリーが 0 であった（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.13）。詳細は Study APL2 C3G-204 Week 52 CSR Section 11.4 に示した。

2.7.3.5.3.2 推算糸球体濾過量の安定又は改善

ペグセタコプランの投与による eGFR 及び血清中クレアチニン濃度の安定又は改善は Week 52 まで持続した。経時的な eGFR の安定又は改善は、ベースラインからの低下が 25%以内と定義した。Week 52 に全体で多くの被験者［9/13 例（69.2%）］の eGFR が安定又は改善した。3 例（23.1%）は eGFR が安定又は改善せず（ただし、このうち 2 例の治験薬の投与遵守率は 80%未満であった）、1 例（7.7%）は試験を中止したため結果が欠測していた。

2.7.3.5.3.3 推算糸球体濾過量のベースラインからの変化量及び変化率

ペグセタコプランの投与によりベースラインと比較して Week 52 の eGFR は上昇した。Week 52 の結果を有する 12 例では、eGFR の平均値（SD）はベースラインの 52.3（12.11）mL/min/1.73 m^2 が Week 52 に 57.3（25.12）mL/min/1.73 m^2 に変化し、中央値はベースラインの 50.5 mL/min/1.73 m^2 が Week 52 に 58.5 mL/min/1.73 m^2 に変化した。

2.7.3.5.4 APL2-201 試験の Part B

本試験の Part B の有効性データは、ペグセタコプランの治療効果が 48 週間を超えて持続することを裏付けた。

C3G コホートの 7/8 例は長期継続期（Part B）でペグセタコプランの投与を継続し、投与期間の平均値は 1355.9 日（3.7 年）、中央値は 1574.0 日（4.3 年）であった。Part A で認められたタンパク尿の減少は Part B を通して持続し、Part B に移行した ITT 解析対象集団では、24 時間蓄尿の uPCR の平均値（SD）は Part A のベースラインで 3.2144（1.84195）mg/mg（7 例）、Week 144 で 1.8818（1.87173）mg/mg（5 例）であった。Part A のベースラインと比較した Part B の Week 144 の 24 時間蓄尿の uPCR の変化率の平均値（SD）は−60.24%（28.017）であった（5 例）。C3G コホートの 1 例（20.0%）は Part B の Week 96 に臨床的完全寛解［タンパク尿の正常化（24 時間蓄尿の uPCR が 200 mg/g 未満）と定義］を達成し、試験終了時まで持続した。Part B の Week 144 の終了までに、ITT 解析対象集団の 3/5 例（60.0%）が部分奏効（uPCR が 50%以上減少と定義）を達成した。

ITT 解析対象集団のその他の有効性評価項目について、C3G コホートの eGFR の平均値は試験期間を通して安定していた。特に、Part B の Week 156 に、ITT 解析対象集団の 4/5 例で eGFR の安定、1/5 例で悪化が認められた。

試験開始からの結果の詳細は Study APL2-201 Final CSR Section 11.4.4 に示した。