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

2.7.4　臨床的安全性の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

2.7.4　臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　C3G 及び一次性 IC-MPGN を対象とした試験の主要な安全性解析 6
2.7.4.1.1.2　データカットオフ日 7
2.7.4.1.1.3　薬理作用 11
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性 12
2.7.4.1.3.2　併用薬 15
2.7.4.1.3.3　被験者の内訳 16
2.7.4.2　有害事象 16
2.7.4.2.1　有害事象の解析 17
2.7.4.2.1.1　有害事象の概要 17
2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象 20
2.7.4.2.1.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象 26
2.7.4.2.1.4　重症度別の有害事象 29
2.7.4.2.1.5　死亡 30
2.7.4.2.1.6　その他の重篤な有害事象 30
2.7.4.2.1.7　その他の重要な有害事象 34
2.7.4.2.1.8　選択した有害事象の解析 35
2.7.4.2.1.9　抗薬物抗体の発現状況別の有害事象 50
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 59
2.7.4.3　臨床検査値の評価 59
2.7.4.3.1　血液学的検査 60
2.7.4.3.1.1　APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験 60
2.7.4.3.1.2　APL2-C3G-204 試験 61
2.7.4.3.1.3　APL2-201 試験 62
2.7.4.3.2　血液生化学検査 62
2.7.4.3.3　尿検査 62
2.7.4.3.4　凝固検査 62
2.7.4.3.5　追加の臨床検査 63
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 63
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 63
2.7.4.5.1　内因性要因 63

2.7.4.5.1.1 年齢グループ別の有害事象 64
2.7.4.5.1.2 腎移植の有無別の有害事象 78
2.7.4.5.1.3 腎機能障害を対象とした第 1 相試験 83
2.7.4.5.2 外因性要因 84
2.7.4.5.3 薬物相互作用 84
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 84
2.7.4.5.5 過量投与 85
2.7.4.5.6 薬物乱用 85
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 85
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 85
2.7.4.6 市販後のデータ 85
2.7.4.7 付録 85

表目次

表 2.7.4-1 申請した適応症を裏付ける利用可能なデータ 7
表 2.7.4-2 腎疾患を対象とした臨床開発プログラムで C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者を対象とした試験の主な試験デザイン 8
表 2.7.4-3 APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験の人口統計学的特性（安全性解析対象集団） 13
表 2.7.4-4 APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験の標準治療として注目すべき併用薬 15
表 2.7.4-5 有害事象の概要（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団） 18
表 2.7.4-6 有害事象の概要（APL2-C3G-204 試験 Part A、安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4-7 無作為化投与期間のいずれかの投与群又は非盲検投与期間の全被験者のうち 3 例以上に認められた有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4-8 ペグセタコプランを投与された被験者の 3 例以上に認められた、曝露期間で補正した有害事象発現率（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4-9 ペグセタコプランの初回投与以降に全体で 2 例以上に認められた有害事象（APL2-C3G-204 試験 Part A、安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4-10 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた、治験薬と関連ありと判断された有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4-11 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた、治験薬と関連ありと判断された有害事象（APL2-C3G-204 試験 Part A、安全性解析対象集団） 28
表 2.7.4-12 重篤な有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4-13 重篤な有害事象（APL2-C3G-204 試験 Part A、安全性解析対象集団） 32

表 2.7.4-14 ペグセタコプランの投与中止に至った有害事象（APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験、安全性解析対象集団）.....34
表 2.7.4-15 過敏症の注目すべき有害事象（APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験、安全性解析対象集団）.....36
表 2.7.4-16 ペグセタコプランを投与された被験者の SMQ「急性腎不全（狭域）」の重度又は重篤な有害事象（APL2-C3G-310 試験全体、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験 C3G コホート、安全性解析対象集団）.....41
表 2.7.4-17 ペグセタコプランを投与された被験者の SOC が「感染症および寄生虫症」の重度又は重篤な有害事象（APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験、安全性解析対象集団）.....44
表 2.7.4-18 無作為化投与期間に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった被験者に認められた、抗ペグセタコプランペプチド抗体の有無別の有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）.....51
表 2.7.4-19 無作為化投与期間に抗 PEG 抗体陽性であった被験者の 2 例以上に認められた有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）.....55
表 2.7.4-20 抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった C3G を有する被験者 3 例のうち 2 例以上に認められた有害事象（APL2-201 試験の全試験期間、安全性解析対象集団）.....57
表 2.7.4-21 抗 PEG 抗体陽性であった C3G を有する被験者 3 例のうち 2 例以上に認められた有害事象（APL2-201 試験の全試験期間、安全性解析対象集団）.....58
表 2.7.4-22 個別有害事象の文章による説明の参照先（APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験、安全性解析対象集団）.....59
表 2.7.4-23 年齢グループ別の有害事象の概要（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）.....65
表 2.7.4-24 ペグセタコプランの投与を受けた被験者の 2 例以上に認められた年齢グループ別の有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）.....68
表 2.7.4-25 年齢グループ別の重篤な有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）.....73
表 2.7.4-26 年齢グループ別及び重症度別の有害事象及び重度の有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）.....76
表 2.7.4-27 腎移植の有無別の有害事象の概要（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）.....79
表 2.7.4-28 無作為化投与期間に腎移植後の被験者 1 例以上又は非盲検投与期間で腎移植後の被験者 2 例以上に認められた腎移植の有無別の有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）.....81

表 2.7.4-29　全試験期間で治験薬と関連ありと判断された有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）.....86

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 inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害剤
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗剤
BMI	Body mass index	体格指数
C3G	C3 glomerulopathy	C3 腎症
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
EU	European Union	欧州連合
HLT	High level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)	医薬品規制調和国際会議
IC-MPGN	Immune complex membranoproliferative glomerulonephritis	免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PMN	Primary membranous nephropathy	一次性膜性糸球体腎炎
PT	Preferred term	基本語
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy	リスク評価・リスク緩和戦略
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ペグセタコプラン（全身投与用）は、本邦を含め、米国、欧州連合（EU）及びその他の国で、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療薬として製造販売承認を取得し、市販されている。米国では、C3 腎症（C3G）又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎（IC-MPGN）を有する成人患者及び青年期患者に対する治療薬としても製造販売承認を取得している。

本概要では、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人患者及び 12 歳以上の青年期患者（腎移植歴の有無を問わない）を対象とした、評価資料 2 試験及び参考資料 2 試験におけるペグセタコプランの臨床的安全性データを要約した。本概要では、4 つの試験を合計して 160 人年超の総曝露期間における安全性データに焦点をあてる。

試験デザイン、投与期間、用法・用量、及び選択／除外基準（特にベースラインの疾患特性及び青年期被験者の選択基準）が試験間で異なっていたため、医薬品規制調和国際会議（ICH）の M4E（R2）ガイドラインに基づき、安全性の統合解析を実施しなかった。本項には、C3G 及び一次性 IC-MPGN を対象とした 4 試験の安全性データ（2.7.4.1.1.1 項及び表 2.7.4-2）に加え、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした市販後データ（2.7.4.6 項）を含めた。

2.7.4.1.1.1　C3G 及び一次性 IC-MPGN を対象とした試験の主要な安全性解析

C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する被験者にペグセタコプランを投与したときの臨床的安全性は、評価資料 2 試験（APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験）及び参考資料 2 試験（APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験）で示された。

- 評価資料
  - APL2-C3G-310 試験：自然腎又は腎移植後再発の C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人及び青年期患者（日本人を含む）を対象とした無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、第 3 相試験（完了）
  - APL2-C3G-204 試験：腎移植後に C3G 又は一次性 IC-MPGN を再発した成人患者を対象とした非盲検、無作為化、比較対照、第 2 相試験（長期継続期を含む）（継続中）
- 参考資料
  - APL2-201 試験：C3G を有する 16 歳以上の被験者、並びに IgA 腎症、ループス腎炎、及び一次性膜性糸球体腎炎（PMN）を有する成人被験者を対象とした非盲検、第 2 相試験（長期継続期を含む）（完了）
  - APL2-C3G-314 試験：APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの投与により臨床的なベネフィットを経験した成人及び青年期患者を対象とした非盲検、非無作為化、多施設共同、第 3 相、長期継続試験（継続中）

これら 4 試験の詳細な説明を M2.7.3.2 に示し、用法・用量を含む主な試験デザインについて表 2.7.4-2 に要約した。

2.7.4.1.1.2　データカットオフ日

安全性データのデータカットオフ日を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　申請した適応症を裏付ける利用可能なデータ

試験番号／試験対象集団	投与期間	進捗状況	安全性データのデータカットオフ日
APL2-C3G-310 試験／ C3G 又は一次性 IC-MPGN（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）を有する被験者（18 歳以上の成人及び 12 歳以上 18 歳未満の青年期被験者）	無作為化投与期間：ペグセタコプラン又はプラセボを 26 週間投与 非盲検投与期間：ペグセタコプランを 26 週間投与	完了	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
APL2-C3G-204 試験／ 腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人被験者（18 歳以上）	Part A（比較期）：ペグセタコプランを 12 週間投与又はペグセタコプランの投与なし	完了	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	Part A（非比較期）：ペグセタコプランを 40 週間投与	完了	
	Part B（長期継続期）：ペグセタコプランを継続投与	継続中	－
APL2-201 試験／ C3G（自然腎で罹患）を有する 16 歳以上の被験者	Part A：ペグセタコプランを 48 週間投与 Part B：ペグセタコプランを継続投与	完了	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
APL2-C3G-314 試験／ C3G 又は一次性 IC-MPGN（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）を有する被験者（APL2-C3G-310 試験を完了した、18 歳以上の成人及び 12 歳以上 18 歳未満の青年期被験者）	ペグセタコプランを 120 週間以上継続投与	継続中	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

C3G = C3 glomerulopathy, IC-MPGN = immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis.

部分集団解析を、年齢グループ別（青年期又は成人）及び腎移植の有無別（腎移植後に疾患再発又は自然腎で罹患）を対象に実施し、結果をそれぞれ 2.7.4.5.1.1 項及び 2.7.4.5.1.2 項に示す。

表 2.7.4-2 腎疾患を対象とした臨床開発プログラムで C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者を対象とした試験の主な試験デザイン

試験番号／進捗状況（添付資料番号）	安全性及び免疫原性の評価項目	試験デザイン／用法及び用量（製剤）	投与期間	安全性解析対象集団の被験者数
APL2-C3G-310 試験（評価資料）				
無作為化投与期間：26 週間 非盲検投与期間：26 週間 完了 完全な CSR（Week 26 CSR：M5.3.5.1.2-1 及び Week 52 CSR：M5.3.5.1.2-2）	安全性： • TEAE の発現割合及び重症度 • バイタルサイン、臨床検査及び心電図のベースラインからの変化 • 拒絶反応の回数と発生率（腎移植後の被験者のみ） • 移植片機能損失の回数と発生率（腎移植後の被験者のみ） • 移植歴別で層別化した死亡率 免疫原性： • ポリエチレングリコール（PEG）及びペグセタコプランのペプチドに対する抗体の発現率	C3G 又は IC-MPGN（自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発）を有する被験者（18 歳以上の成人及び 12 歳以上 18 歳未満の青年期被験者）を対象とした前向き、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験 成人及び体重 50 kg 以上の青年期被験者：ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与（ソルビトール含有製剤） 体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年期被験者：ペグセタコプラン 810 mg を週 2 回皮下投与（ソルビトール含有製剤） 体重 30 kg 以上 35 kg 未満の青年期被験者：初回及び 2 回目にペグセタコプラン 540 mg、並びにその後 648 mg を週 2 回投与（ソルビトール含有製剤）	52 週間	無作為化投与期間：合計 124 例 ペグセタコプラン群：63 例 青年期 28 例 成人 35 例 移植後再発 5 例 プラセボ群：61 例 青年期 27 例 成人 34 例 移植後再発 4 例 C3G：96 例 青年期 38 例 成人 58 例 IC-MPGN：28 例 青年期 17 例 成人 11 例 非盲検投与期間：118 例 全試験期間（無作為化及び非盲検投与期間）でペグセタコプランを投与された被験者：合計 118 例

試験番号／進捗状況（添付資料番号）	安全性及び免疫原性の評価項目	試験デザイン／用法及び用量（製剤）	投与期間	安全性解析対象集団の被験者数
APL2-C3G-204 試験（評価資料）				
Part A：12 週間比較期 完了 完全な CSR（Week 12 CSR：M5.3.5.1.1-1）	安全性： • TEAE の発現例数及び発現割合 • バイタルサイン、臨床検査及び心電図のベースラインからの変化 • 各 Group の拒絶反応の回数と発生率 • 各 Group の移植片機能損失（腎移植）の回数と発生率 免疫原性： • 治験薬の投与期間及び追跡調査期間を通しての PEG 及びペグセタコプランのペプチドに対する抗体の発現率（治験薬投与下で発現及び増強反応を含む）	腎移植後に再発した C3G／IC-MPGN を有する成人被験者を対象とした前向き、多施設共同、非盲検、無作為化、比較対照、第 2 相試験 Group 1（10 例）：Day 1 からペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与 Group 2（3 例）：Week 13 からペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与 （ソルビトール含有製剤）	12 週間	12 週間比較期：13 例 ペグセタコプラン：10 例 標準治療：3 例 C3G：10 例 IC-MPGN：3 例
Part A：52 週間比較期及び非比較期 完了 完全な CSR（Week 52 CSR：M5.3.5.1.1-2）			52 週間（12 週間＋40 週間）	12 週間比較期：13 例 40 週間非比較期：13 例 C3G：10 例 IC-MPGN：3 例
Part B：長期継続期 継続中			未定	未定
APL2-201 試験（参考資料）				
Part A：コア期 完了 完全な CSR（Interim CSR：M5.3.5.2.1-1）	安全性： • 身体所見、並びに重篤な有害事象の発現割合及び重症度 • 臨床検査パラメータのベースラインからの変化量 • 心電図パラメータのベースラインからの変化量 免疫原性（Part B のみ）： • 治験薬の投与期間及び追跡調査期間を通しての PEG 及びペグセタコプランのペプチドに対する抗体の発現率	C3G（16 歳以上）、IgAN、PMN 及び LN を有する成人患者を対象とした前向き、多施設共同、非盲検、第 2 相試験 ペグセタコプラン 360 mg/日を 48 週間（マンニトール含有製剤）、Week 24 以降は 1080 mg を週 2 回投与への切替えを可とした（ソルビトール含有製剤）	48 週間	合計 21 例 C3G：8 例 IgAN：6 例 PMN：5 例 LN：2 例
Part B：長期継続期 完了 完全な CSR（Final CSR：M5.3.5.2.1-2）		長期継続期 ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与（ソルビトール含有製剤）	Part A 及び Part B 合計で最長 1689 日間（4.6 年）	合計 12 例 C3G：7 例 IgAN：4 例 LN：1 例

試験番号／進捗状況（添付資料番号）	安全性及び免疫原性の評価項目	試験デザイン／用法及び用量（製剤）	投与期間	安全性解析対象集団の被験者数
APL2-C3G-314 試験（参考資料）				
長期継続投与試験 継続中 中間報告書（Interim CSR：M5.3.5.2.2）	安全性： • TEAE の発現割合及び重症度 • バイタルサイン、臨床検査及び心電図の投与前からの変化 • 拒絶反応の回数と発生率（腎移植後の被験者のみ） • 移植片機能損失の回数と発生率（腎移植後の被験者のみ） • 全体及び移植歴別で層別化した死亡の発現割合 免疫原性： • PEG 及びペグセタコプランのペプチドに対する抗体、又はその両方に対する抗体の発現率	APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの投与により臨床的なベネフィットを経験した C3G 又は IC-MPGN を有する被験者（18 歳以上の成人及び 12 歳以上 18 歳未満の青年期被験者）を対象とした前向き、多施設共同、非盲検、単群、第 3 相試験 成人及び体重 50 kg 以上の青年期被験者：ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与（ソルビトール含有製剤） 体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年期被験者：ペグセタコプラン 810 mg を週 2 回皮下投与（ソルビトール含有製剤） 体重 30 kg 以上 35 kg 未満の青年期被験者：ペグセタコプラン 648 mg を週 2 回皮下投与（ソルビトール含有製剤）	120 週間以上	合計 53 例 C3G：41 例 IC-MPGN：12 例 青年期被験者[a]：20 例 成人被験者：33 例 移植後再発の被験者：3 例

C3G = C3 glomerulopathy, CSR = clinical study report, IC-MPGN = immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis, IgAN = immunoglobulin A nephropathy, LN = lupus nephritis, PEG = polyethylene glycol, PMN = primary membranous nephropathy, TEAE = treatment emergent adverse event.

a) APL2-C3G-314 試験の組入れ時点の年齢

2.7.4.1.1.3 薬理作用

ペグセタコプランは補体阻害剤である。他の補体阻害剤と同様、肺炎球菌、髄膜炎菌、及びインフルエンザ菌等の特に莢膜形成細菌による感染リスクが上昇する可能性がある。補体阻害剤を投与された患者で、莢膜形成細菌による生命を脅かす致死性の感染症が発現している。これらの感染症は、早期に診断され治療がなされない場合、すぐに生命を脅かす又は死に至る可能性がある。このリスクがあるため、Empaveli の米国添付文書には莢膜形成細菌による重篤な感染に関する警告（Boxed Warning）、Aspaveli の EU 添付文書には特別な警告及び使用上の注意（Special Warnings and Precautions for Use）が記載されており、本邦でも発作性夜間ヘモグロビン尿症の適応症に対して、添付文書に警告及び効能又は効果に関連する注意が記載されている。ペグセタコプランの臨床試験に参加した全ての被験者は、肺炎球菌、髄膜炎菌（血清型 A、C、W、Y、B）[1)]、ヘモフィルス・インフルエンザ菌（b 型）に対する必要なワクチン接種（未接種の場合）を受けることとした。

莢膜形成細菌による重篤な感染リスクがあることから、ペグセタコプラン（商品名：Empaveli 及び Aspaveli）は、米国ではリスク評価・リスク緩和戦略（REMS）に基づいた制限プログラムである Empaveli REMS を通じてのみ、EU 及び他の国では管理された流通プログラムを通じてのみ入手可能である。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

APL2-C3G-310 試験の全試験期間では合計 124 例（継続群 63 例及び切替群 61 例）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。治験薬の投与期間の平均値は合計 346.7 日で、継続群が 352.8 日（範囲：1～389 日）、切替群が 340.4 日（範囲：61～411 日）であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.5.52）。

APL2-C3G-204 試験 Part A 全体（13 例）では、全ての被験者が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。そのうち 8 例（61.5%）は少なくとも 1 回投与を忘れ、2 例（15.4%）は 1 回以上投与が不完全であった。また、3 例（23.1%）は少なくとも 1 回投与が中断された。治験薬の投与期間の平均値［標準偏差（SD）］は 311.7（81.25）日で、総投与量の平均値（SD）は 87812.3（26275.26）mg であった（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.11.2）。

APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験の治験薬の曝露状況については M2.7.6 に示す。市販後データについては 2.7.4.6 項に示す。

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

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

APL2-C3G-310 試験の被験者は、全体的に C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する実際の患者集団を反映していた。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間で概ね同様かつ均衡していた。全般に、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、試験の目的とした対象集団を反映したものであり、安全性評価のためのデータとして適切と考えられる。

本邦では、APL2-C3G-310 試験開始時に C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する疾患概念が専門医の間で認知されていたこと、並びに薬物動態（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。

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

APL2-C3G-310 試験及び APL2-201 試験には青年期被験者が含まれ、APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験には腎移植後に再発した被験者が含まれた。

APL2-C3G-310 試験には日本人被験者が 3 例含まれ、無作為化投与期間にペグセタコプラン群に 1 例（1[redacted]歳女性）及びプラセボ群に 2 例（1[redacted]歳男性、1[redacted]歳女性）が割り付けられた（APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.4.1）。

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-3 APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		APL2-C3G-310 試験		APL2-C3G-204 試験		APL2-201 試験	
		ペグセタコプランを週 2 回皮下投与	プラセボを週 2 回皮下投与	ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与	最初の 12 週間に標準治療を投与後、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与	ペグセタコプラン 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	
		C3G 患者及び一次性 IC-MPGN 患者		C3G 患者及び一次性 IC-MPGN 患者 [a]		C3G 患者	全被験者 [b]
		(N = 63)	(N = 61)	(N = 10)	(N = 3)	(N = 8)	(N = 21)
年齢（歳）	平均値（SD）	28.2 (17.08)	23.6 (14.26)	39.8 (12.59)	44.3 (24.03)	22.5 (8.65)	40.5 (18.67)
	中央値	19.0	19.0	35.0	43.0	20.5	43.0
	最小値；最大値	12; 62	12; 74	20; 64	21; 69	17; 43	17; 70
年齢グループ							
18 歳未満	n (%)	28 (44.4)	27 (44.3)	0	0	3 (37.5)	3 (14.3)
18 歳以上	n (%)	35 (55.6)	34 (55.7)	10 (100)	3 (100)	5 (62.5)	18 (85.7)
性別							
女性	n (%)	37 (58.7)	33 (54.1)	5 (50.0)	1 (33.3)	5 (62.5)	7 (33.3)
男性	n (%)	26 (41.3)	28 (45.9)	5 (50.0)	2 (66.7)	3 (37.5)	14 (66.7)
BMI（kg/m^2）	n	63	61	10	3	7	16
	平均値（SD）	23.02 (5.162)	22.28 (4.556)	23.474 (3.0476)	24.528 (5.4243)	24.92 (5.926)	28.26 (5.904)
	中央値	21.90	21.20	24.019	26.638	24.09	27.80
	最小値；最大値	14.6; 40.0	15.1; 36.5	18.52; 27.97	18.37; 28.58	16.9; 32.9	16.9; 37.6
人種							
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	n (%)	1 (1.6)	0	0	0	0	0
アジア人	n (%)	9 (14.3)	9 (14.8)	0	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	1 (1.6)	0	0	0	1 (12.5)	4 (19.0)
その他	n (%)	7 (11.1)	6 (9.8)	0	0	1 (12.5)	3 (14.3)
白人	n (%)	45 (71.4)	46 (75.4)	9 (90.0)	3 (100)	6 (75.0)	14 (66.7)
報告なし	n (%)	0	0	1 (10.0)	0	0	0
民族							

		APL2-C3G-310 試験		APL2-C3G-204 試験		APL2-201 試験	
		ペグセタコプランを週 2 回皮下投与	プラセボを週 2 回皮下投与	ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与	最初の 12 週間に標準治療を投与後、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与	ペグセタコプラン 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	
		C3G 患者及び一次性 IC-MPGN 患者		C3G 患者及び一次性 IC-MPGN 患者 [a]		C3G 患者	全被験者 [b]
		(N = 63)	(N = 61)	(N = 10)	(N = 3)	(N = 8)	(N = 21)
ヒスパニック又はラテン系	n (%)	15 (23.8)	10 (16.4)	1 (10.0)	1 (33.3)	NR	NR
ヒスパニック又はラテン系以外	n (%)	41 (65.1)	47 (77.0)	9 (90.0)	2 (66.7)	NR	NR
報告なし	n (%)	6 (9.5)	2 (3.3)	0	0	NR	NR
不明	n (%)	1 (1.6)	2 (3.3)	0	0	NR	NR

BMI = body mass index, C3G = C3 glomerulopathy, IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis, NR = not reported, SD = standard deviation.

a) 腎移植後に疾患再発した C3G 又は IC-MPGN を有する被験者

b) APL2-201 試験には、IgA 腎症、ループス腎炎、一次性膜性糸球体腎炎及び C3G 腎症を有する被験者が含まれた。

注：APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験では、一部の試験参加国で民族又は人種の情報収集が許可されていないため、一部の被験者の民族及び人種については報告されていない。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.4.1; Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.4 and Listing 16.2.4.1; Study APL2-201 Interim CSR Table 14.1.3.1.1 and Listing 16.2.4.1.

APL2-C3G-310 試験の人口統計学的特性を、年齢グループ別に Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.4.2 に示した。APL2-C3G-310 試験の人口統計学的特性は、投与群間で同様かつ概ね均衡しており、APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験の人口統計学的特性は概ね同様であった。

腎移植の有無別の人口統計学的特性については、Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.24 に示した。

2.7.4.1.3.2 併用薬

治験薬の初回投与日以降に投与された全ての薬剤を併用薬とした。本項では、試験対象集団において注目すべき併用薬を、免疫抑制剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤及びアンジオテンシン受容体拮抗剤（ACEi/ARB）、全身性コルチコステロイド、並びにナトリウムグルコースコトランスポーター2 阻害剤とした。APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験の注目すべき併用薬を表 2.7.4-4 に示す。

いずれの試験でも 90%超の被験者が ACEI/ARB の投与を受けていた。全ての試験で多くの被験者が免疫抑制剤の投与を受けており、30%超の被験者が全身性コルチコステロイドの投与を受けていた。

APL2-C3G-310 試験では、全ての日本人被験者（3 例）が免疫抑制剤の投与を受けており、ペグセタコプラン群及びプラセボ群の各 1 例がレニン・アンジオテンシン系阻害薬の投与を受けていた。全身性コルチコステロイドの投与を受けていた被験者はペグセタコプラン群の 1 例のみであった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.4.4）。

表 2.7.4-4 APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験の標準治療として注目すべき併用薬

	APL2-C3G-310 試験			APL2-C3G-314 試験	APL2-C3G-204 試験	APL2-201 試験 C3G コホート	
	無作為化投与期間		全 OLP[a]	長期継続投与全体	全体[b]	Part A	Part B
	プラセボ	ペグセタコプラン	ペグセタコプラン	ペグセタコプラン	ペグセタコプラン	ペグセタコプラン	
ATC 分類第 2 レベル、n (%)	(N= 61)	(N = 63)	(N= 118)	(N = 53)	(N = 13)	(N = 8)	(N= 7)
レニン・アンジオテンシン系阻害薬	56 (91.8)	57 (90.5)	110 (93.2)	52 (98.1)	13 (100)	8 (100)	7 (100)
免疫抑制剤	42 (68.9)	47 (74.6)	82 (69.5)	35 (66.0)	13 (100)	5 (62.5)	2 (28.6)
全身性コルチコステロイド	24 (39.3)	26 (41.3)	46 (39.0)	17 (32.1)	10 (76.9)	3 (37.5)	5 (71.4)

	APL2-C3G-310 試験			APL2-C3G-314 試験	APL2-C3G-204 試験	APL2-201 試験 C3G コホート	
	無作為化投与期間		全 OLP[a]	長期継続投与全体	全体[b]	Part A	Part B
	プラセボ	ペグセタコプラン	ペグセタコプラン	ペグセタコプラン	ペグセタコプラン	ペグセタコプラン	
ATC 分類第 2 レベル、n (%)	(N= 61)	(N = 63)	(N= 118)	(N = 53)	(N = 13)	(N = 8)	(N= 7)
SGLT2 阻害剤[c]	7 (11.5)	9 (14.3)	14 (11.9)	4 (7.5)	0	1 (12.5)	1 (14.3)

ATC = anatomical therapeutic chemical, C3G = C3 glomerulopathy, OLP = open-label period, SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2.

a) 全 OLP は OLP に組み入れられた被験者のみを対象とし、無作為化投与期間に投与された併用薬は含まれない。

b) ペグセタコプランの初回投与以降に本試験に組み入れられた全ての被験者を含む。最初の 12 週間に標準治療を受けた 3 例には、本表に示された ATC 分類第 2 レベルの併用薬は報告されなかった。

c) SGLT2 阻害剤は「糖尿病治療薬」であった（ダパグリフロジン、ダパグリフロジンプロパンジオール一水和物、エンパグリフロジン、ゲミグリプチン酒石酸塩／メトホルミン塩酸塩の配合剤、シタグリプチン）。

注：併用薬は WHO Drug Dictionary の ATC 分類第 2 レベル及び基本語を用いてコード化された（APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験：version WHODRUG Global B3 202209、APL2-C3G-314 試験：version WHODRUG Global B3 202303、APL2-201 試験：version WHO DDE – Mar 2017 LT 及び version B3 WHO Drug Global – Mar 2023）。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.9.1 and Table 14.1.9.1a; Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.6.1; Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.10.1 and Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.10.2; Study APL2-201 Interim CSR Table 14.1.8.2.1 and Study APL2-201 Final CSR Table 14.1.8.2.

2.7.4.1.3.3 被験者の内訳

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験の被験者の内訳を各試験の CSR に示した（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.2.1、Table 14.1.2.1a、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.2.1、Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.2、Study APL2-201 Interim CSR Table 14.1.1.1、Study APL2-201 Final CSR Table 14.1.1）。APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験でペグセタコプランの投与を受けた、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者のうち 10 例が、データカットオフ時点で有害事象のためペグセタコプランの投与を中止した。APL2-C3G-310 試験でプラセボを投与された 1 例が、有害事象のため投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象については 2.7.4.2.1.7.1 項に示した。

APL2-C3G-310 試験に組み入れられた日本人被験者で、有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者はおらず、全 3 例の日本人被験者が非盲検投与期間を完了した（APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a、Listing 16.2.1.2a）。APL2-C3G-314 試験のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、APL2-C3G-314 試験に移行した日本人被験者はいなかった。

2.7.4.2 有害事象

本項では、治験薬投与下で発現した全ての有害事象を要約した。本項では治験薬投与下で発現した有害事象を有害事象とし、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象を重篤な有害事象と表記

する。APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-314 試験では、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与の最大 56 日後までに発生した新たな有害事象、又は既存の状態が増悪した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象と定義した。APL2-201 試験の Part A では、治験薬の初回投与から最終投与の最大 30 日後までに発生又は増悪した有害事象、Part B では治験薬の初回投与から最終投与の最大 56 日後までに発生又は増悪した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象と定義した。

有害事象のコード化には、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いた（APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験：Version 26.0、APL2-C3G-204 試験：Version 25.1、APL2-201 試験：Part A は Version 23.0 及び Part B は Version 26.0）。重篤な有害事象については治験責任医師及び治験依頼者共に因果関係を評価し、その結果を示した。

安全性解析対象集団には、プラセボ（APL2-C3G-310 試験のみ）又はペグセタコプランの投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。安全性解析対象集団を対象に全ての安全性解析を実施した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

ペグセタコプランの安全性プロファイルは全体的に許容可能であり、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者で良好な忍容性が示された。ペグセタコプランの安全性プロファイルは、APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験で一貫して良好であった。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

ペグセタコプランは、C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する青年期及び成人被験者（2.7.4.5.1.1 項）、並びに自然腎で罹患及び腎移植後に疾患再発した被験者（2.7.4.5.1.2 項）で、忍容性が良好であった。

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間では、有害事象発現割合がペグセタコプラン群及びプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4-5）。ほとんどの有害事象の重症度が軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現割合は、ペグセタコプラン群で 9.5%、プラセボ群で 9.8%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の報告は少なく、無作為化投与期間に各投与群 2 例（ペグセタコプラン群 3.2%、プラセボ群 3.3%）に認められた。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（19.7%）と比較してペグセタコプラン群（12.7%）で低かった。試験の中止に至った有害事象の報告は少なく、発現割合はいずれの投与群も 1.6%であった。ペグセタコプラン群の 1 例が、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）肺炎に伴う呼吸不全により死亡し、本事象はペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断された。本被験者は、COVID-19 肺炎の致死的アウトカムに対する複数のリスク因子を有していた（2.7.4.2.1.5 項）。非盲検投与期

間の安全性データは無作為化投与期間に認められた安全性データと一貫しており、ほとんどの有害事象の発現割合は無作為化投与期間よりも低く、新たな安全性シグナルは認められなかった。

表 2.7.4-5 有害事象の概要（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

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

TEAE = treatment emergent adverse event.

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

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

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.37.1 and Table 14.1.37.1a.

APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から継続試験（APL2-C3G-314 試験）までの全期間に発現した有害事象の概要を、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.25.1 に示した。最長 26 週間の曝露期間の延長に伴う新たな安全性シグナルは認められなかった。

日本人被験者では全 3 例に有害事象が認められ、ほとんどが軽度又は中等度であった。全試験期間で重篤な有害事象は、無作為化投与期間のペグセタコプラン群の 1 例に発熱が 1 件認められ、治験責任医師及び治験依頼者はペグセタコプランとの因果関係を関連ありと判断した。APL2-C3G-310 試験のペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中断に至った有害事象は、無作為化投与期間のペグセタコプラン群 1 例に筋肉痛が 1 件、非盲検投与期間にペグセタコプランを継続した 1 例に上気道感染が 1 件、プラセボからペグセタコプランに切り替えた 1 例に肺炎球菌性肺炎及びヒトメタニューモウイルス検査が各 1 件認められた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR

Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.1a）。APL2-C3G-314 試験のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、APL2-C3G-314 試験に移行した日本人被験者はいなかったため、APL2-C3G-314 試験での日本人被験者の安全性データは得られていない。

2.7.4.2.1.1.2 APL2-C3G-204 試験

Part A でペグセタコプランの初回投与後、重篤な有害事象が 13 例中 6 例（46.2%）に、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 5 例（38.5%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例（7.7%）に発現した（表 2.7.4-6）。

表 2.7.4-6 有害事象の概要（APL2-C3G-204 試験 Part A、安全性解析対象集団）

	Part A 比較期：12 週間（非盲検）		Part A 比較期及び非比較期：52 週間
	対照群[a]	ペグセタコプラン群	ペグセタコプランの初回投与以降
	Group 2 (N = 3)	Group 1 (N = 10)	全体 (N = 13)
	例数（%）		
全ての TEAE	3 (100)	7 (70.0)	11 (84.6)
治験薬と関連ありと判断された TEAE	0	3 (30.0)	5 (38.5)
注入手技と関連ありと判断された TEAE	0	1 (10.0)	2 (15.4)
重篤な TEAE	0	5 (50.0)	6 (46.2)
重症度別の TEAE			
軽度	1 (33.3)	2 (20.0)	3 (23.1)
中等度	2 (66.7)	2 (20.0)	4 (30.8)
重度	0	3 (30.0)	4 (30.8)
注入部位反応に該当する TEAE	0	1 (10.0)	2 (15.4)
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	1 (10.0)	1 (7.7)[b]
治験薬の投与中断に至った TEAE	0	1 (10.0)	4 (30.8)
試験中止に至った TEAE	0	1 (10.0)	1 (7.7)[b]
死亡に至った TEAE	0	0	0
拒絶反応	0	0	2 (15.4)
移植片機能損失（腎移植）	0	0	0

TEAE = treatment emergent adverse event.
a) Group 2 は対照群（ペグセタコプランの投与はなし、標準治療を投与）
b) この不一致は、Group 2 の 1 例で、比較期の Day 13 に体重減少が発現したものの、その期間にはペグセタコプランを投与されておらず、その後、非比較期の Day 336 まで本事象が継続したためであった。
注：TEAE は、Group 1 では治験薬の初回投与後、Group 2 では無作為化後から治験薬の最終投与後（最長 56 日間後）までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントした。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、治験薬との因果関係が「Definitely Related」及び「Possibly Related」と判断された TEAE と定義し、因果関係が未記載の場合も「関連あり」として取り扱った。
Source: Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.29.1 and Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.29.2.

2.7.4.2.1.1.3 APL2-201 試験

APL2-201 試験における有害事象の概要を、Study APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.1.1 及び Study APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.1 に示した。

Part A の C3G コホートで、重篤な有害事象、重度の有害事象、及びペグセタコプランの投与中止に至った有害事象は認められなかった。ペグセタコプランの投与中断に至った有害事象が 8 例中 3 例（37.5%）に認められた。

Part B の C3G コホートで、重篤な有害事象又は重度の有害事象は 7 例中 1 例（14.3%）に認められた。Part B の C3G コホートでペグセタコプランの投与中止又は投与中断に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

有害事象の発現割合は、プラセボ群（93.4%）と比較してペグセタコプラン群（85.7%）で低く、SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合は概ね同程度であった（表 2.7.4-7）。SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象は両投与群で多く認められ、発現割合はペグセタコプラン群で 55.6%、プラセボ群で 47.5%であった。

ペグセタコプラン群で多く認められた有害事象は、発熱（ペグセタコプラン群 19.0%、プラセボ群 11.5%、以下同順）、インフルエンザ（11.1%、4.9%）、及び上咽頭炎（17.5%、11.5%）であった。

日本人被験者で認められた有害事象は、無作為化投与期間のペグセタコプラン群で発熱及び悪心が各 2 件、視力障害及び筋肉痛が各 1 件であり、プラセボ群で上咽頭炎が 2 件、皮膚乾燥、穿刺部位疼痛、及びインフルエンザが各 1 件であった。非盲検投与期間に日本人被験者で認められた有害事象は、注入部位紅斑が 54 件、注入部位そう痒感が 48 件、そう痒症が 3 件、悪心が 2 件、上気道感染、嘔吐、貧血、上咽頭炎、皮膚乾燥、インフルエンザ、肺炎球菌性肺炎、及びヒトメタニューモウイルス検査が各 1 件であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a）。

表 2.7.4-7 無作為化投与期間のいずれかの投与群又は非盲検投与期間の全被験者のうち 3 例以上に認められた有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

SOC PT	無作為化投与期間		非盲検投与期間全体 [a]
	プラセボ群 (N = 61)	ペグセタコプラン群 (N = 63)	ペグセタコプラン投与 (N = 118)
	例数（%）件数		
全ての TEAE	57 (93.4) 391	54 (85.7) 399	89 (75.4) 594
感染症および寄生虫症	29 (47.5)	35 (55.6)	44 (37.3)
上咽頭炎	7 (11.5)	11 (17.5)	10 (8.5)

SOC PT	無作為化投与期間		非盲検投与期間全体[a]
	プラセボ群 (N = 61)	ペグセタコプラン群 (N = 63)	ペグセタコプラン投与 (N = 118)
	例数（%）件数		
インフルエンザ	3 (4.9)	7 (11.1)	5 (4.2)
上気道感染	5 (8.2)	4 (6.3)	5 (4.2)
COVID-19	4 (6.6)	2 (3.2)	4 (3.4)
胃腸炎	3 (4.9)	2 (3.2)	2 (1.7)
帯状疱疹	3 (4.9)	0	1 (0.8)
気管支炎	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (2.5)
鼻炎	1 (1.6)	0	4 (3.4)
副鼻腔炎	3 (4.9)	1 (1.6)	3 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (55.7)	32 (50.8)	34 (28.8)
発熱	7 (11.5)	12 (19.0)	10 (8.5)
疲労	1 (1.6)	4 (6.3)	3 (2.5)
注入部位紅斑	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (0.8)
注射部位そう痒感	1 (1.6)	3 (4.8)	2 (1.7)
浮腫	5 (8.2)	3 (4.8)	2 (1.7)
末梢性浮腫	3 (4.9)	3 (4.8)	3 (2.5)
注射部位紅斑	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.5)
注射部位疼痛	5 (8.2)	2 (3.2)	0
注射部位腫脹	7 (11.5)	2 (3.2)	5 (4.2)
無力症	4 (6.6)	0	1 (0.8)
注入部位疼痛	4 (6.6)	1 (1.6)	2 (1.7)
注入部位腫脹	1 (1.6)	0	4 (3.4)
注入部位そう痒感	0	2 (3.2)	3 (2.5)
胃腸障害	18 (29.5)	19 (30.2)	29 (24.6)
悪心	4 (6.6)	6 (9.5)	8 (6.8)
嘔吐	9 (14.8)	5 (7.9)	9 (7.6)
腹痛	4 (6.6)	4 (6.3)	5 (4.2)
上腹部痛	2 (3.3)	3 (4.8)	2 (1.7)
消化不良	0	3 (4.8)	1 (0.8)
下痢	7 (11.5)	2 (3.2)	13 (11.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (14.8)	12 (19.0)	16 (13.6)
咳嗽	1 (1.6)	6 (9.5)	5 (4.2)
口腔咽頭痛	3 (4.9)	3 (4.8)	5 (4.2)
鼻漏	2 (3.3)	3 (4.8)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	0	3 (2.5)
代謝および栄養障害	10 (16.4)	13 (20.6)	12 (10.2)
ビタミン D 欠乏	0	2 (3.2)	3 (2.5)
高カリウム血症	2 (3.3)	2 (3.2)	3 (2.5)
代謝性アシドーシス	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	10 (16.4)	12 (19.0)	22 (18.6)
そう痒症	0	2 (3.2)	7 (5.9)
ざ瘡	4 (6.6)	0	1 (0.8)
神経系障害	14 (23.0)	10 (15.9)	17 (14.4)
頭痛	11 (18.0)	8 (12.7)	11 (9.3)
浮動性めまい	6 (9.8)	0	3 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	7 (11.5)	7 (11.1)	9 (7.6)

SOC PT	無作為化投与期間		非盲検投与期間全体 [a]
	プラセボ群 (N = 61)	ペグセタコプラン群 (N = 63)	ペグセタコプラン投与 (N = 118)
	例数（%）件数		
挫傷	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (0.8)
臨床検査	11 (18.0)	8 (12.7)	11 (9.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.3)	3 (4.8)	3 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	9 (14.8)	8 (12.7)	11 (9.3)
筋痙縮	3 (4.9)	0	0
腎および尿路障害	12 (19.7)	8 (12.7)	16 (13.6)
急性腎障害	2 (3.3)	4 (6.3)	7 (5.9)
蛋白尿	4 (6.6)	0	1 (0.8)
腎機能障害	0	2 (3.2)	4 (3.4)
血管障害	5 (8.2)	7 (11.1)	12 (10.2)
高血圧	5 (8.2)	4 (6.3)	8 (6.8)
低血圧	0	2 (3.2)	3 (2.5)
血液およびリンパ系障害	7 (11.5)	5 (7.9)	14 (11.9)
貧血	4 (6.6)	0	9 (7.6)
白血球減少症	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (3.4)

COVID-19 = coronavirus disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.

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

注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.38.1 and Table 14.1.38.1a.

APL2-C3G-314 試験で発現した有害事象を、SOC 及び PT 別に Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.26.1 に示した。53 例中 2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎、上気道感染、疲労、注射部位紅斑、注射部位腫脹、そう痒症、代謝性アシドーシス、及び低血圧であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。

APL2-C3G-310 試験での曝露期間で補正した有害事象の発現率は、無作為化投与期間よりも全試験期間で低く（表 2.7.4-8）、ペグセタコプランの曝露期間に延長に伴って有害事象の発現率は増加しないことが示された。

表 2.7.4-8 ペグセタコプランを投与された被験者の 3 例以上に認められた、曝露期間で補正した有害事象発現率（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

SOC PT	無作為化投与期間	全試験期間 [a] （無作為化投与期間 ＋ 非盲検投与期間
	ペグセタコプラン群 (N = 63)	ペグセタコプラン投与 (N = 120)
	例数（%）	
全ての TEAE	54 (513.4)	101 (375.9)
感染症および寄生虫症	35 (133.2)	60 (94.9)

SOC PT	無作為化投与期間 ペグセタコプラン群 (N = 63) 例数（%）	全試験期間 [a] （無作為化投与期間 ＋ 非盲検投与期間 ペグセタコプラン投与 (N = 120)
上咽頭炎	11 (30.5)	14 (14.8)
インフルエンザ	7 (18.2)	11 (11.2)
上気道感染	4 (10.0)	9 (8.9)
COVID-19	2 (5.0)	6 (5.9)
結膜炎	2 (4.9)	3 (2.9)
耳感染	2 (5.0)	4 (3.9)
胃腸炎	2 (5.0)	4 (3.9)
ウイルス感染	2 (5.0)	3 (2.9)
肺炎	1 (2.4)	3 (2.9)
副鼻腔炎	1 (2.5)	4 (3.8)
気管支炎	1 (2.5)	4 (3.9)
鼻炎	0	4 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (135.5)	54 (86.0)
発熱	12 (33.5)	20 (21.8)
疲労	4 (10.3)	6 (6.0)
注入部位紅斑	4 (10.4)	5 (5.0)
注射部位そう痒感	3 (7.6)	5 (4.9)
浮腫	3 (7.6)	4 (3.9)
末梢性浮腫	3 (7.6)	5 (4.9)
注入部位そう痒感	2 (5.0)	4 (3.9)
注射部位紅斑	2 (5.0)	5 (4.9)
注射部位腫脹	2 (5.0)	6 (5.9)
インフルエンザ様疾患	1 (2.5)	3 (2.9)
注入部位疼痛	1 (2.5)	3 (2.9)
注入部位腫脹	0	4 (3.9)
胃腸障害	19 (60.1)	38 (47.5)
悪心	6 (15.8)	11 (11.3)
嘔吐	5 (13.0)	12 (12.3)
腹痛	4 (10.2)	8 (8.0)
上腹部痛	3 (7.5)	5 (4.9)
消化不良	3 (7.5)	4 (3.9)
下痢	2 (5.0)	14 (14.2)
代謝および栄養障害	13 (38.6)	23 (25.8)
高カリウム血症	2 (5.0)	4 (3.9)
ビタミン D 欠乏	2 (5.0)	5 (4.9)
代謝性アシドーシス	1 (2.5)	4 (3.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (34.3)	24 (26.8)
咳嗽	6 (15.6)	10 (10.1)
口腔咽頭痛	3 (7.6)	7 (7.0)
鼻漏	3 (7.6)	4 (3.9)
アレルギー性鼻炎	0	3 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	12 (33.4)	31 (35.0)
そう痒症	2 (5.0)	8 (7.8)
脱毛症	1 (2.5)	3 (2.9)

SOC PT	無作為化投与期間 ペグセタコプラン群 (N = 63) 例数（%）	全試験期間 [a] （無作為化投与期間 ＋ 非盲検投与期間 ペグセタコプラン投与 (N = 120)
神経系障害	10 (27.9)	22 (24.1)
頭痛	8 (21.7)	17 (18.0)
失神	1 (2.5)	3 (2.9)
浮動性めまい	0	3 (2.9)
眼障害	8 (21.6)	12 (12.4)
視力障害	2 (5.0)	3 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	7 (18.6)	14 (14.8)
挫傷	4 (10.3)	5 (4.9)
臨床検査	8 (21.3)	17 (18.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (7.5)	5 (4.9)
SARS-CoV-2 検査陽性	1 (2.4)	3 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	8 (21.1)	17 (18.0)
関節痛	2 (5.0)	3 (2.9)
筋肉痛	2 (5.0)	3 (2.9)
横紋筋融解症	2 (5.0)	3 (2.9)
背部痛	1 (2.4)	3 (2.9)
腎および尿路障害	8 (21.0)	21 (22.4)
急性腎障害	4 (10.1)	10 (10.0)
腎機能障害	2 (4.9)	5 (4.8)
血管障害	7 (18.6)	18 (18.9)
高血圧	4 (10.4)	11 (11.0)
低血圧	2 (4.9)	5 (4.9)
血液およびリンパ系障害	5 (12.9)	17 (17.7)
リンパ節症	2 (5.0)	3 (2.9)
貧血	0	9 (8.8)
白血球減少症	1 (2.5)	4 (3.9)
耳および迷路障害	3 (7.5)	5 (4.9)
耳痛	2 (4.9)	3 (2.9)

COVID-19 = coronavirus disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.

a) ペグセタコプランの初回投与以降の全被験者数

注：TEAE は、APL2-C3G-310 試験又は APL2-C3G-314 試験で治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。曝露期間で補正した TEAE 発現率は、発現件数を治験薬投与下の被験者の総曝露期間で割った値とし、次の計算式により算出した；曝露期間で補正した TEAE 発現率 = 有害事象が発現した被験者数 × 100 / 曝露期間（年）。曝露期間は、TEAE 発現までの時間（発現日 – Day 1 の日付 +1）の合計を 365.25 で割った値とした。TEAE が発現しなかった被験者については、発現までの時間 = 最終投与日 + 56 日） – Day 1 の日付 +1 を算出して打切りとした。同一の TEAE を複数回発現した被験者については、発現までの時間 = 最初の発現日 – Day 1 の日付 +1 を算出した。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Post Hoc Table 9.1.

2.7.4.2.1.2.2 APL2-C3G-204 試験

APL2-C3G-204 試験と APL2-C3G-310 試験は被験者数が異なり、APL2-C3G-204 試験のデータをより多く示すため、有害事象の要約表に異なる閾値を用いることとした。APL2-C3G-310 試験では 3 例以上としたが、APL2-C3G-204 試験では 2 例以上に発現した有害事象を示す。

Part A（12 週間）では、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合が対照群（66.7%）と比較してペグセタコプラン群（40.0%）で低かった（表 2.7.4-9）。発熱は、APL2-C3G-310 試験で発現割合に群間差が認められたこと、並びに APL2-C3G-310 試験及び APL2-201 試験で重篤な有害事象が発現したことから臨床的に重要な有害事象と判断し、さらなる評価の対象としたが、Part A で発熱は認められなかった。

表 2.7.4-9 ペグセタコプランの初回投与以降に全体で 2 例以上に認められた有害事象（APL2-C3G-204 試験 Part A、安全性解析対象集団）

SOC PT	Part A 比較期：12 週間（非盲検）		Part A 比較期及び非比較期：52 週間
	対照群 [a]	ペグセタコプラン群	ペグセタコプランの初回投与以降
	Group 2 (N = 3)	Group 1 (N = 10)	全体 (N = 13)
	例数（%）件数		
全ての TEAE	3 (100) 6	7 (70.0) 56	11 (84.6) 132
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	4 (40.0)	9 (69.2)
COVID-19	1 (33.3)	2 (20.0)	3 (23.1)
サイトメガロウイルス感染再燃	0	1 (10.0)	2 (15.4)
上咽頭炎	0	0	2 (15.4)
肺炎	0	0	2 (15.4)
腎および尿路障害	0	4 (40.0)	7 (53.8)
急性腎障害	0	1 (10.0)	4 (30.8)
中毒性腎症	0	1 (10.0)	2 (15.4)
腎機能障害	0	1 (10.0)	2 (15.4)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	2 (20.0)	4 (30.8)
貧血	1 (33.3)	1 (10.0)	3 (23.1)
胃腸障害	1 (33.3)	2 (20.0)	4 (30.8)
下痢	1 (33.3)	1 (10.0)	2 (15.4)
悪心	0	1 (10.0)	2 (15.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (10.0)	3 (23.1)
処置による疼痛	0	1 (10.0)	2 (15.4)
臨床検査	0	1 (10.0)	3 (23.1)
血中クレアチニン増加	0	0	2 (15.4)
代謝および栄養障害	0	1 (10.0)	4 (30.8)
低カルシウム血症	0	0	2 (15.4)
精神障害	0	0	3 (23.1)
不安	0	0	2 (15.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (10.0)	5 (38.5)
咳嗽	0	1 (10.0)	2 (15.4)
口腔咽頭痛	0	0	2 (15.4)

SOC PT	Part A 比較期：12 週間（非盲検）		Part A 比較期及び非比較期：52 週間
	対照群 [a]	ペグセタコプラン群	ペグセタコプランの初回投与以降
	Group 2 (N = 3)	Group 1 (N = 10)	全体 (N = 13)
	例数（%）件数		
血管障害	1 (33.3)	1 (10.0)	4 (30.8)
高血圧	1 (33.3)	1 (10.0)	2 (15.4)
低血圧	0	0	2 (15.4)

COVID-19 = coronavirus disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.
a) Group 2 は対照群（ペグセタコプランの投与はなし、標準治療を投与）
注：TEAE は、Group 1 では治験薬の初回投与後、Group 2 では無作為化後から治験薬の最終投与後（最長 56 日間後）までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 25.1 を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.30.1 and Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.30.2.

2.7.4.2.1.2.3 APL2-201 試験

SOC 及び PT 別の有害事象を、Study APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.2.1 及び Study APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.2 に示した。

Part A 及び Part B の C3G コホート（それぞれ 8 例、7 例）で発現割合が 25.0%以上であった有害事象は、上気道感染（Part A で 25.0%、Part B で 28.6%、以下同順）、発熱（25.0%、42.9%）、及び悪心（37.5%、28.6%）であった。

2.7.4.2.1.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

2.7.4.2.1.3.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間にペグセタコプラン群（27/63 例、42.9%）とプラセボ群（26/61 例、42.6%）で同程度であり、非盲検投与期間に 24.6%に低下した（表 2.7.4-10）。APL2-C3G-310 試験の全試験期間で治験薬と関連ありと判断された全ての有害事象を表 2.7.4-29 に示した。

SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、無作為化投与期間にペグセタコプラン群（7/63 例、11.1%）とプラセボ群（7/61 例、11.5%）でほぼ同じであり、非盲検投与期間に 3.4%に低下した。

無作為化投与期間にペグセタコプラン群で認められた、治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち最も発現頻度が高かった有害事象は発熱（4/63 例、6.3%）であった。

日本人被験者で治験薬と関連ありと判断された有害事象は、無作為化投与期間のペグセタコプラン群で発熱並びに悪心が各 2 件、及び筋肉痛が 1 件であり、プラセボ群で穿刺部位疼痛が 1 件であった。非盲検投与期間に日本人被験者で治験薬と関連ありと判断された有害事象は、注入部位紅斑が 54 件、注入部位そう痒感が 48 件、及びそう痒症が 3 件であった（APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.5a）。

表 2.7.4-10 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた、治験薬と関連ありと判断された有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

SOC PT	無作為化投与期間 26 週間		非盲検投与期間全体 [a]
	プラセボ群 (N = 61)	ペグセタコプラン群 (N = 63)	ペグセタコプラン投与 (N = 118)
	例数（%）件数		
治験薬と関連ありと判断された全ての TEAE	26 (42.6) 134	27 (42.9) 128	29 (24.6) 248
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (21.3)	20 (31.7)	14 (11.9)
発熱	0	4 (6.3)	0
注射部位そう痒感	1 (1.6)	3 (4.8)	2 (1.7)
注入部位そう痒感	0	2 (3.2)	3 (2.5)
注射部位疼痛	5 (8.2)	2 (3.2)	0
注射部位反応	0	2 (3.2)	0
注射部位腫脹	4 (6.6)	2 (3.2)	3 (2.5)
注入部位疼痛	3 (4.9)	0	0
注入部位腫脹	1 (1.6)	0	4 (3.4)
注射部位紅斑	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.7)
注入部位紅斑	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	7 (11.5)	7 (11.1)	4 (3.4)
帯状疱疹	2 (3.3)	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	3 (4.8)	7 (5.9)
そう痒症	0	2 (3.2)	3 (2.5)
胃腸障害	3 (4.9)	3 (4.8)	5 (4.2)
腹痛	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (0.8)
悪心	2 (3.3)	1 (1.6)	2 (1.7)
嘔吐	2 (3.3)	0	1 (0.8)
下痢	1 (1.6)	0	3 (2.5)
神経系障害	4 (6.6)	3 (4.8)	1 (0.8)
頭痛	3 (4.9)	3 (4.8)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (0.8)
注入に伴う反応	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (0.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.

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

注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.40.1 and Table 14.1.40.1a.

APL2-C3G-314 試験で治験薬と関連ありと判断された有害事象、及び APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から APL2-C3G-314 試験までの全期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象の概要を、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.28.1 に示した。

より多くの被験者数及び 26 週間超の投与期間において新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.7.4.2.1.3.2 APL2-C3G-204 試験

Part A では、ペグセタコプランの初回投与後、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は 13 例中 5 例（38.5%）に認められた（表 2.7.4-11）。全体で 2 例以上に認められた、治験薬と関連ありと判断された有害事象は、急性腎障害（3 例、23.1%）及び下痢（2 例、15.4%）のみであった。臨床的に重要な有害事象として評価した発熱について、治験薬と関連ありと判断された発熱は認められなかった。

表 2.7.4-11 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた、治験薬と関連ありと判断された有害事象（APL2-C3G-204 試験 Part A、安全性解析対象集団）

SOC PT	Part A 比較期：12 週間（非盲検）		Part A 比較期及び非比較期：52 週間
	対照群 [a]	ペグセタコプラン群	ペグセタコプランの初回投与以降
	Group 2 (N = 3)	Group 1 (N = 10)	全体 (N = 13)
	例数（%）件数		
治験薬と関連ありと判断された全ての TEAE	0	3 (30.0) 33	5 (38.5) 47
腎および尿路障害	0	1 (10.0)	3 (23.1)
急性腎障害	0	1 (10.0)	3 (23.1)
胃腸障害	0	1 (10.0)	2 (15.4)
下痢	0	1 (10.0)	2 (15.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.

a) Group 2 は対照群（ペグセタコプランの投与はなし、標準治療を投与）

注：TEAE は、Group 1 では治験薬の初回投与後、Group 2 では無作為化後から治験薬の最終投与後（最長 56 日間後）までに発現又は悪化した有害事象と定義した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、治験薬との因果関係が「Definitely Related」及び「Possibly Related」と判断された TEAE と定義し、因果関係が未記載の場合も「関連あり」として取り扱った。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 25.1 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.32.1 and Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.32.2.

2.7.4.2.1.3.3 APL2-201 試験

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象を、SOC 及び PT 別に Study APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.3.1 及び Study APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.3 に示した。

Part A（8 例）又は Part B（7 例）で 2 例以上に認められた、治験薬と関連ありと判断された有害事象は、副鼻腔炎（Part A で 25.0%、Part B で 14.3%、以下同順）、疲労（25.0%、0%）、発熱（12.5%、28.6%）、及び嘔吐（25.0%、0%）であった。Part A 及び Part B を合わせた C3G コホートの 7 例で、最も発現割合の高かった有害事象は、副鼻腔炎及び発熱（各 3 例）であった。Part A 及び Part B を通して、疲労、注射部位硬結、及び嘔吐の発現割合は各 28.6%（2/7 例）であった。

2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.4.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

無作為化投与期間及び非盲検投与期間に認められた有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であった。無作為化投与期間の重度の有害事象の発現割合は、ペグセタコプラン群（3/63 例、4.8%）とプラセボ群（4/61 例、6.6%）で同程度であった。無作為化投与期間にペグセタコプラン群で認められた重度の有害事象は、インフルエンザ、腎機能障害、急性腎障害、COVID-19 肺炎、呼吸不全（死亡に至った有害事象、2.7.4.2.1.5 項参照）及び発熱であった。ペグセタコプラン群で認められた重度の有害事象である発熱（重篤な有害事象として報告）は、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断された（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.43.1、Table 14.1.43.1a、Listing 2.7.1、Listing 2.7.5）。

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間及び非盲検投与期間に日本人被験者で認められた有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であった。日本人被験者に認められた重度の有害事象は、無作為化投与期間にペグセタコプラン群の被験者に発現した発熱 1 件のみであった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a）。

APL2-C3G-314 試験における重症度別の有害事象、及び APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から APL2-C3G-314 試験までの全期間の重症度別の有害事象を、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.31.1 に示した。ペグセタコプランの曝露期間の延長に伴って、重度の有害事象の発現割合は増加しなかった。

2.7.4.2.1.4.2 APL2-C3G-204 試験

Part A では、13 例中 4 例（30.8%）に重度の有害事象が認められ、肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ感染、中毒性腎症、腎尿細管障害（Week 12 CSR では移植拒絶反応として報告された）、好中球減少症、疾患進行、脊柱管狭窄症、坐骨神経痛、及び心不全［各 1 例（7.7%）］であった。重度の有害事象 9 件のうち、中毒性腎症、肺炎、及び好中球減少症は治験薬との因果関係が関連ありと判断された（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.35.2、Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.2.1.4.3 APL2-201 試験

重症度別の有害事象を、Study APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.4.1 及び Study APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.4 に示した。

Part A の C3G コホートで重度の有害事象は認められなかった。Part B の C3G コホートでは、7 例中 1 例（14.3%）に重度の有害事象である低血圧（SOC が「血管障害」）が認められ、本事象は消失した（Study APL2-201 Final CSR Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.2.1.5　死亡

APL2-C3G-310 試験で 1 例が死亡した。APL2-C3G-204 試験（Part A 及び Part B）、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験で死亡した被験者はいなかった。APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で死亡した被験者はいなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.4a）。

APL2-C3G-310 試験の 1 例は、COVID-19 肺炎による呼吸不全のため死亡した。ペグセタコプラン群の 6[redacted] 歳の白人男性で、既往歴は慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、及び肥満（BMI：31.6 kg/m^2）であった。COVID-19 に罹患し、COVID-19 肺炎による呼吸不全のため 10 日後に死亡した。いずれの事象も重症度は重度で、入院又は既に入院中の場合その延長を必要とする重篤な有害事象であった。治験責任医師及び治験依頼者は、いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断した。慢性閉塞性肺疾患の既往歴と COVID-19 肺炎が死亡の要因として妥当と考えられた。さらに、本被験者は年齢、肥満、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、及び腎疾患を含む、重度の COVID-19 又は COVID-19 による死亡に対する複数のリスク因子を有していた（Cheng et al. 2020、Garg 2023、Kompaniyets et al. 2021）。また、免疫抑制剤のミコフェノール酸の使用が、COVID-19 肺炎の発現及びその後の呼吸不全を引き起こした可能性があった。本被験者の詳細な叙述を APL2-C3G-310 CSR 14.3.3 項及び 2.7.4.2.1.8.4 項に示した。

2.7.4.2.1.6　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.6.1　APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

無作為化投与期間の重篤な有害事象の発現割合は、ペグセタコプラン群で 9.5%（6/63 例）、プラセボ群で 9.8%（6/61 例）であり、同程度であった（表 2.7.4-12）。

ペグセタコプラン群で、SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の発現割合は 5%未満であった。非盲検投与期間に、莢膜形成細菌感染に伴う重篤な有害事象［レンサ球菌による肺炎（PT：肺炎球菌性肺炎）］が 1 件認められ、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断された。投与群に関わらず、発熱及び帯状疱疹性髄膜脳炎を除いて全ての重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。発熱は、治験薬の用量を変更することなく消失した。治験責任医師及び治験依頼者は、無作為化投与期間に発現した発熱と治験薬との因果関係を関連ありと判断した。治験責任医師は、非盲検投与期間に発現した帯状疱疹性髄膜脳炎と治験薬との因果関係を関連ありと判断したが、治験依頼者はペグセタコプランとの因果関係を関連なしと判断した。他に考えられる要因として、ヘルペス感染の既知のリスク因子である免疫抑制剤のミコフェノール酸モフェチルの併用が挙げられた。帯状疱疹性髄膜脳炎のためペグセタコプランの投与は中止され、本事象の転帰は回復（後遺症あり）であった。なお、無作為化投与期間に帯状疱疹はプラセボ群でペグセタコプラン群よりも多く認められた（ペグセタコプラン群 0 例、プラセボ群 3 例）。

無作為化投与期間にペグセタコプラン群で発現した重篤な有害事象である発熱は、日本人被験者に認められた。非盲検投与期間に日本人被験者で重篤な有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.2a）。

重篤な有害事象の詳細な叙述を Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 14.3.3 に示した。

表 2.7.4-12 重篤な有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

SOC PT	無作為化投与期間 26 週間		非盲検投与期間全体[a]
	プラセボ群 (N = 61)	ペグセタコプラン群 (N = 63)	ペグセタコプラン投与 (N = 118)
	例数（%）件数		
全ての重篤な TEAE	6 (9.8) 10	6 (9.5) 9	10 (8.5) 22
感染症および寄生虫症	1 (1.6)	3 (4.8)	5 (4.2)
COVID-19 肺炎	0	1 (1.6)	0
胃腸炎	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ	0	1 (1.6)	0
肺炎	0	1 (1.6)	0
ウイルス感染	1 (1.6)	0	1 (0.8)
帯状疱疹性髄膜脳炎	0	0	1 (0.8)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.8)
シャント感染	0	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	4 (6.6)	2 (3.2)	4 (3.4)
急性腎障害	2 (3.3)	1 (1.6)	3 (2.5)
ネフローゼ症候群	0	1 (1.6)	1 (0.8)
蛋白尿	1 (1.6)	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (1.6)	0	0
末期腎疾患	0	0	1 (0.8)
腎機能障害	0	0	1 (0.8)
腎不全	0	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.6)	1 (0.8)
発熱	0	1 (1.6)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.6)	0
呼吸不全	0	1 (1.6)	0
血管障害	0	1 (1.6)	1 (0.8)
高血圧	0	1 (1.6)	0
高血圧切迫症	0	0	1 (0.8)
胃腸障害	1 (1.6)	0	2 (1.7)
腹痛	0	0	1 (0.8)
下痢	0	0	1 (0.8)
嘔吐	1 (1.6)	0	1 (0.8)
臨床検査	1 (1.6)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.6)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.6)	0	0
自然流産	1 (1.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	0	3 (2.5)
処置後血腫	0	0	1 (0.8)
シャント機能不全	0	0	1 (0.8)

SOC PT	無作為化投与期間 26 週間		非盲検投与期間全体 [a]
	プラセボ群 (N = 61)	ペグセタコプラン群 (N = 63)	ペグセタコプラン投与 (N = 118)
	例数（%）件数		
シャント血栓症	0	0	1 (0.8)
妊娠時の母体の曝露	1 (1.6)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (1.7)
脱水	0	0	2 (1.7)

COVID-19 = coronavirus disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.
a) 非盲検投与期間全体は、非盲検投与期間に組み入れられた被験者のみを対象とし、無作為化投与期間に発現した有害事象は含まれない。
注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: Study APL2 C3G 310 Week 52 CSR Table 14.1.42.1 and Table 14.1.42.1a.

APL2-C3G-314 試験の重篤な有害事象、及び APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から APL2-C3G-314 試験までの全期間に発現した重篤な有害事象の概要を、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.30.1 に示した。重篤な有害事象の詳細な叙述を Study APL2-C3G-314 Interim CSR Section 14.3.3 に示した。

無作為化投与期間及び全期間（APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から APL2-C3G-314 試験までの全試験期間）における、曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現割合は同程度であったことから、より多くの被験者数及び 26 週間超の投与期間において新たな安全性シグナルは認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.50.5、Table 14.1.50.5a、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.41.1）。

2.7.4.2.1.6.2 APL2-C3G-204 試験

Part A で、臨床的に重要な有害事象として評価した発熱で重篤と判断された事象は認められなかった（表 2.7.4-13）。APL2-C3G-204 試験の重篤な有害事象については 2.7.4.5.1.2.3.1 項で詳しく検討した。

表 2.7.4-13 重篤な有害事象（APL2-C3G-204 試験 Part A、安全性解析対象集団）

SOC PT	Part A 比較期：12 週間（非盲検）		Part A 比較期及び非比較期：52 週間
	対照群 [a]	ペグセタコプラン群	ペグセタコプランの初回投与以降
	Group 2 (N = 3)	Group 1 (N = 10)	全体 (N = 13)
	例数（%）件数		
全ての重篤な TEAE	0	5 (50.0) 7	6 (46.2) 17
腎および尿路障害	0	3 (30.0)	4 (30.8)
急性腎障害	0	1 (10.0)	3 (23.1)
中毒性腎症	0	1 (10.0)	2 (15.4)
腎尿細管障害 [b]	0	1 (10.0)	1 (7.7)

SOC PT	Part A 比較期：12 週間（非盲検）		Part A 比較期及び非比較期：52 週間
	対照群 [a]	ペグセタコプラン群	ペグセタコプランの初回投与以降
	Group 2 (N = 3)	Group 1 (N = 10)	全体 (N = 13)
	例数（%）件数		
尿路閉塞	0	0	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0)	3 (23.1)
細菌性関節炎	0	0	1 (7.7)
陰部単純ヘルペス	0	1 (10.0)	1 (7.7)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	0	1 (7.7)
肺炎	0	0	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (10.0)	1 (7.7)
好中球減少症	0	1 (10.0)	1 (7.7)
心臓障害	0	0	1 (7.7)
心不全	0	0	1 (7.7)
胃腸障害	0	0	1 (7.7)
下痢	0	0	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (10.0)	1 (7.7)
脊柱管狭窄症	0	1 (10.0)	1 (7.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.
a) Group 2 は対照群（ペグセタコプランの投与はなし、標準治療を投与）
b) 腎尿細管障害は、Week 12 CSR で移植拒絶反応として報告された事象が、Week 52 CSR のデータベース固定時に、医学的関連性に基づき事象名が変更された。
注：TEAE は、Group 1 では治験薬の初回投与後、Group 2 では無作為化後から治験薬の最終投与後（最長 56 日間後）までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 25.1 を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Table 14.1.34.1 and Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.34.2.

Part A の重篤な有害事象の詳細な叙述を Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Section 14.3.3 及び Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Section 14.3.3 に示した。

2.7.4.2.1.6.3 APL2-201 試験

APL2-201 試験の重篤な有害事象を、SOC 及び PT 別に Study APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.9.1 及び Study APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.9 に示した。

Part A の C3G コホートで、重篤な有害事象は認められなかった。

Part B の C3G コホートでは、重篤な有害事象が 7 例中 1 例（14.3%）に 2 件（急性腎障害、発熱）認められた。いずれの事象も入院を必要とする重篤な有害事象であり、ペグセタコプランの用量を変更することなく消失した。治験責任医師は、発熱と治験薬との因果関係を関連あり、急性腎障害とペグセタコプランとの因果関係を関連なしと判断した。治験依頼者は、発熱とペグセタコプランとの因果関係を関連なしと判断し、本事象の要因として被験者の免疫不全状態による感染症の疑いの可能性が妥当と考えた。重篤な有害事象の詳細な叙述を Study APL2-201 Final CSR Section 14.3.3 に示した。

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験で、治験薬の投与中止に至った有害事象に傾向は認められなかった（表 2.7.4-14）。ペグセタコプラン投与中に投与中止に至った有害事象 10 件のうち、重篤な有害事象は 5 件（2.7.4.2.1.6 項）、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係を関連ありと判断された有害事象は 5 件（2.7.4.2.1.3 項）であった。

表 2.7.4-14 ペグセタコプランの投与中止に至った有害事象（APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験、安全性解析対象集団）

試験名	SOC	PT	重篤度	因果関係
APL2-C3G-310	一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位反応	非重篤	関連あり
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	重篤	関連なし
	腎および尿路障害	腎不全	重篤	関連なし
	腎および尿路障害	腎機能障害	重篤	関連なし
	皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	非重篤	関連あり
	感染症および寄生虫症	帯状疱疹性髄膜脳炎	重篤	関連あり
APL2-C3G-314	腎および尿路障害	末期腎疾患	重篤	関連なし
APL2-C3G-204	臨床検査	体重減少	非重篤	関連あり
	臨床検査	体重減少	非重篤	関連あり
APL2-201	腎および尿路障害	慢性腎臓病	非重篤	関連なし

PT = preferred term, SOC = system organ class.
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.3 and Listing 16.2.7.3a; Study APL2-C3G-314 Interim CSR Listing 16.2.7.5; Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Listing 16.2.7.3; Study APL2-201 Final CSR Listing 16.2.7.3.

2.7.4.2.1.7.1.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、ペグセタコプラン群で 3.2%（2/63 例）、プラセボ群で 3.3%（2/61 例）であり、同程度であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.44.1）。呼吸不全は、死亡に至った重篤な有害事象であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された（2.7.4.2.1.5 項及び 2.7.4.2.1.8.4.1 項）。治験薬の投与中止に至ったその他の重篤な有害事象は、急性腎障害［治験薬（プラセボ）との因果関係は関連なし］、妊娠時の母体の曝露［治験薬（プラセボ）との因果関係は関連なし］、及び帯状疱疹性髄膜脳炎（非盲検投与期間のペグセタコプランとの因果関係は関連あり）であった（2.7.4.2.1.6.1 項及び 2.7.4.5.1.2.3 項）。

APL2-C3G-314 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象、及び APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から APL2-C3G-314 試験までの全期間に治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.32.1 に示した。

APL2-C3G-314 試験では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、1 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。本事象は、重篤と判断された末期腎疾患であり、治験責任医師及び治験依頼者によりペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断された。

APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.3a）。

2.7.4.2.1.7.1.2　APL2-C3G-204 試験

Part A で治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象は 2 例に認められ、いずれも体重減少であった。いずれの有害事象も比較期に発現し、非比較期まで持続した。比較期に 2 例中 1 例はペグセタコプランの投与を、他の 1 例は標準治療を受けており、非比較期にいずれの被験者もペグセタコプランの投与を受けていた。いずれの有害事象も、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係は関連ありと判断された。体重減少はいずれも非重篤であり、重症度は中等度であった。

2.7.4.2.1.7.1.3　APL2-201 試験

Part A 及び Part B に、有害事象により治験薬の投与中止又は試験中止に至った、C3G を有する被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.8　選択した有害事象の解析

本項では、ペグセタコプランの作用機序、投与経路、並びに C3G 及び一次性 IC-MPGN との関連から選択した有害事象をより詳細に検討する。選択した有害事象には、治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象及び他の臨床的に重要な有害事象を含めた。

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験で規定した注目すべき有害事象は、過敏症（肺臓炎を含む）、血小板減少症、重度の急性腎障害、及び重度の感染症であった。本概要では、重度の急性腎障害及び重度の感染症の範囲を広げ、重篤な有害事象である急性腎障害及び感染症を評価対象に含めた。検索基準は、MedDRA 標準検索式（SMQ）、SOC、高位グループ語、高位語（HLT）、及び PT とし、以下の基準を用いて検索した。

- 過敏症：SMQ が「過敏症（狭域）」
- 血小板減少症：HLT が「血小板減少症」、PT が「血小板数減少」、「血小板クリット減少」、又は「血小板数異常」
- 急性腎障害：SMQ が「急性腎不全（狭域）」
- 感染症：SOC が「感染症および寄生虫症」

APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験の治験実施計画書及び解析計画書では、注目すべき有害事象を規定しなかったが、本概要では選択した有害事象を検索するために、この 2 試験についても上記の基準を用いた。

追加で選択した有害事象は、注入部位反応、発熱、拒絶反応及び移植片機能損失（腎移植）であり、いずれも臨床的に重要な有害事象と判断された。注入部位反応は、ペグセタコプランの投与経路が皮下投与であることから臨床的に重要である。発熱は、APL2-C3G-310 試験での発現割合に群間差が認められたこと、並びに APL2-C3G-310 試験及び APL2-201 試験で重篤な有害事象が発現したことから、さらなる評価を行うため臨床的に重要である。拒絶反応及び移植片機能損失（腎移植）は、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-310 試験、及び APL2-C3G-314 試験の試験対象集団に腎移植後再発した被験者が含まれたため臨床的に重要な有害事象である。

2.7.4.2.1.8.1 過敏症

過敏症はペグセタコプラン（全身投与用）の潜在的なリスクである。過敏症の有害事象の検索方法については 2.7.4.2.1.8 項に示した。

重篤な有害事象と判断された過敏症は、APL2-201 試験の試験終了まで、並びに APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-314 試験のデータカットオフ日まで認められなかった（表 2.7.4-15）。重症度が中等度であった 2 件を除き、過敏症の有害事象はいずれも重症度が軽度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなく、ほぼ全ての事象が治験薬の用量を変更することなく消失した。

なお、APL2-C3G-310 試験では SMQ の過敏症以外にアレルギー反応が認められた。無作為化投与期間の初回投与時に、1 例で皮下投与部位反応（PT：注入部位反応）が認められ、本事象によりペグセタコプランの投与を中止した。本事象の重症度は中等度であり、治験薬及び注入手技との因果関係は関連ありと判断された。その他に考えられる要因としてアレルギー反応が報告された。本事象は約 1 時間持続し、治療は不要であった。

C3G 及び一次性 IC-MPGN を対象とした開発プログラムで、過敏症の有害事象に関してこれまでに得られたデータを総合すると、ペグセタコプランの安全性プロファイルは良好であるとの評価が裏付けられる。

表 2.7.4-15 過敏症の注目すべき有害事象（APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験、安全性解析対象集団）

SOC PT	重篤	重症度	因果関係	処置	転帰
APL2-C3G-310 試験					
プラセボ投与下で発現した有害事象（無作為化投与期間のみ）					
眼障害					
眼球浮腫	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
眼部腫脹	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失

SOC PT	重篤	重症度	因果関係	処置	転帰
一般・全身障害および投与部位の状態					
顔面浮腫	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
傷害、中毒および処置合併症					
注入に伴う反応	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
注入に伴う反応	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
注入に伴う反応	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
アレルギー性鼻炎	非重篤	軽度	関連なし	投与中断	回復/消失
ペグセタコプラン投与下で発現した有害事象（全試験期間）					
皮膚および皮下組織障害					
皮膚炎	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
接触皮膚炎	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
湿疹	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
湿疹	非重篤	軽度	関連なし	該当なし	回復/消失
発疹	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
斑状丘疹状皮疹	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
紅斑性皮疹	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
丘疹性皮疹	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	軽快
蕁麻疹	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
眼障害					
眼球浮腫	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
眼窩周囲皮膚炎	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
眼窩周囲浮腫	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
眼窩周囲浮腫	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
眼窩周囲浮腫	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
一般・全身障害および投与部位の状態					
注入部位発疹	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
注入部位発疹	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
注入部位発疹	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
注入部位蕁麻疹	非重篤	中等度	関連あり	投与中断	回復/消失
顔面浮腫	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
傷害、中毒および処置合併症					
注入に伴う反応	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	未消失
注入に伴う反応	非重篤	軽度	関連あり	投与中断	回復/消失
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
アレルギー性鼻炎 [a]	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
アレルギー性鼻炎	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
アレルギー性鼻炎	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
アレルギー性鼻炎	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	軽快
気管支痙攣	非重篤	中等度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
胃腸障害					
口唇腫脹	非重篤	軽度	関連あり	投与中断	回復/消失
APL2-C3G-314 試験					
皮膚および皮下組織障害					
湿疹	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	軽快
接触皮膚炎	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
APL2-C3G-204 試験					

SOC PT	重篤	重症度	因果関係	処置	転帰
一般・全身障害および投与部位の状態					
注入部位発疹	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
皮膚および皮下組織障害					
湿疹	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
APL2-201 試験 C3G コホート					
皮膚および皮下組織障害					
発疹	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
蕁麻疹	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
眼障害					
結膜浮腫	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
眼瞼浮腫	非重篤	軽度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
一般・全身障害および投与部位の状態					
注射部位発疹	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
注射部位発疹	非重篤	軽度	関連あり	投与中断	回復/消失
APL2-201 試験 PMN、LN 及び IgAN コホート					
皮膚および皮下組織障害					
発疹	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし[b] 投与中断	回復/消失
蕁麻疹	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
接触皮膚炎	非重篤	軽度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
アレルギー性皮膚炎	非重篤	軽度	関連なし	投与中断	回復/消失

C3G = C3 glomerulopathy, IgAN = immunoglobulin A nephropathy, LN = lupus nephritis, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PMN = primary membranous nephropathy, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.

a) 当該被験者はプラセボ投与下でもアレルギー性鼻炎が発現した。

b) 1 回目、3 回目及び 4 回目の発現時は用量変更なしであり、2 回目の発現時に投与が中断された。

注：APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-314 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験 Part B で、TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与後（最長 56 日間後）までに発現又は悪化した有害事象と定義した。APL2-201 試験 Part A では最終投与後（最長 30 日後）までの有害事象と定義した。有害事象は MedDRA［version 26.0（APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験、APL2-201 試験 Part B）、version 25.1（APL2-C3G-204 試験）、version 23.0（APL2-201 試験 Part A）］を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.35, Post Hoc Table 14.5.36, Post Hoc Table 14.5.37, Post Hoc Table 14.5.38, Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.10; Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.13, Post Hoc Table 14.5.14 and Listing 16.2.7.11; Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Post Hoc Table 14.1.56, Post Hoc Table 14.1.57, Post Hoc Table 14.1.58, Post Hoc Table 14.1.59, and Post Hoc Listing 16.2.7.7; Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Table 14.A3.2, Post Hoc Table 14.A4.2, and Post Hoc Listing 16.2.7.8.

2.7.4.2.1.8.1.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間で、過敏症の有害事象発現割合はペグセタコプラン群で 12.7%、プラセボ群で 8.2%であり、同程度であった。非盲検投与期間での過敏症の有害事象発現割合は、ペグセタコプラン投与を継続した被験者（4.9%）と比較して、プラセボ投与からペグセタコプラン投与へ切り替えた被験者（15.8%）で高かった。2 例以上に認められた過敏症の有害事象は、湿疹、アレルギー性鼻炎、注入に伴う反応、及び眼窩周囲浮腫であった（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.35、Post Hoc Table 14.5.36、Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 23、Table 14.1.50.6a）。

APL2-C3G-314 試験の過敏症の有害事象、及び APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から APL2-C3G-314 試験までの全期間に発現した過敏症の有害事象を、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.13 に示した。APL2-C3G-314 試験では、過敏症の有害事象が 2 件（湿疹、接触皮膚炎）認められた。いずれの事象も非重篤で重症度は軽度であり、ペグセタコプランの投与に変更はなかった（Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.13、Listing 16.2.7.1）。

APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で過敏症の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.10）。

2.7.4.2.1.8.1.2 APL2-C3G-204 試験

APL2-C3G-204 試験 Part A では、13 例中 2 例（15.4%）に過敏症の有害事象が認められた。いずれの事象も非重篤で重症度が軽度であり、治験薬の投与中断又は投与中止に至ることなく消失した（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Post Hoc Table 14.1.56、Post Hoc Table 14.1.57、Post Hoc Table 14.1.58、Post Hoc Table 14.1.59）。

2.7.4.2.1.8.1.3 APL2-201 試験

APL2-201 試験の C3G コホートでは、過敏症の有害事象が 8 例中 5 例（62.5%）に 6 件認められた。いずれの事象も非重篤で重症度が軽度であった。治験薬の投与中断に至った注射部位発疹を除き、いずれの事象も治験薬の投与中断又は投与中止に至ることなく消失した（Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Table 14.A3.2、Post Hoc Table 14.A4.2、Post Hoc Listing 16.2.7.8）。

2.7.4.2.1.8.2 血小板減少症

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験及び APL2-C3G-314 試験で、血小板減少症に関連する有害事象を検索した結果、3 件の有害事象が認められ、PT はいずれも血小板減少症であった。内訳は APL2-C3G-310 試験のプラセボ群で 1 件、APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験のペグセタコプラン投与で各 1 件であった。3 件の有害事象はいずれも非重篤で重症度が軽度であり、治験薬の用量を変更することなく消失した（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.1a、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Listing 16.2.7.1）。

血小板減少症の有害事象を解析した結果、ペグセタコプランの投与に対して血小板減少症が安全性上の懸念であることを示す所見は認められなかった。APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験で、血小板減少症の有害事象は認められなかった。全ての試験で、重篤な有害事象と判断された血小板減少症は認められなかった。

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験で、平均血小板数のベースラインからの軽度減少（基準値範囲内）が認められ、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群でより大きく減少する傾向があった。

APL2-C3G-310 試験無作為化投与期間及び APL2-C3G-204 試験 Part A では、プラセボ群及びペグセタコプランを投与しなかった群と比較して、ペグセタコプラン群で血小板数のベースラインからの減少がより顕著に認められた。APL2-C3G-310 試験無作為化投与期間では、Week 26 の血小板数のベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン群で−39.3×10^9/L、プラセボ群で−9.5×10^9/L であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.51.2）。Week 26 の血小板数（平均値）は、ペグセタコプラン群で 240.82×10^9/L、プラセボ群で 272.29×10^9/L であり、無作為化投与期間の各評価時点の血小板数は基準範囲内（15 歳以上 150～350×10^9/L、14 歳未満 175～420×10^9/L）であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.51.2）。APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験では、プラセボ又は標準治療からペグセタコプランへ切り替え後又はペグセタコプランを併用後の被験者でも同様の傾向が認められた。APL2-C3G-204 試験の血小板数のベースラインからの平均変化量は、Week 24 に−49.0×10^9/L、Week 30 に−50.0×10^9/L であった（Week 26 に評価来院なし）。血小板数（平均値）は、Week 24 に 212.1×10^9/L、Week 30 に 204.2×10^9/L であり、基準範囲内（130～400×10^9/L）であった（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.40）。血小板数のベースラインからの減少は、APL2-201 試験の C3G コホートでも複数の評価時点で認められた。血小板数の傾向については 2.7.4.3.1 項で検討する。

2.7.4.2.1.8.2.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験で、重篤な有害事象と判断された血小板減少症は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.37、Post Hoc Table 14.5.38、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.14）。

PT が血小板減少症の有害事象は両試験で認められた（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.35、Table 14.5.36、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.13）。非重篤で重症度が軽度の血小板減少症の有害事象 3 件が発現したときの血小板数を以下に示す。

APL2-C3G-310 試験：

- 無作為化投与期間にプラセボ群の 1 例で血小板減少症が認められ、血小板数は 126～144×10^9/L であった（基準範囲 150～350×10^9/L）（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.10、Listing 16.2.8.2.1a）。
- 非盲検投与期間にプラセボ投与からペグセタコプラン投与に切り替えた 1 例で、血小板数が 91×10^9/L であり、臨床的に意味がある可能性のある閾値（100×10^9/L 未満）を下回っていた。その後の評価時点では正常値であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.10、Listing 16.2.8.2.1a）。

APL2-C3G-314 試験：

- 1 例で連続する 2 つの評価時点の血小板数が 132×10^9/L 及び 115×10^9/L であった。

APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で血小板減少症の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.10）。

血小板数については 2.7.4.3.1.1 項で検討する。

2.7.4.2.1.8.2.2 APL2-C3G-204 試験

APL2-C3G-204 試験では、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、PT が血小板減少症、血小板数減少、血小板クリット減少、又は血小板数異常の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Post Hoc Table 14.1.56、Post Hoc Table 14.1.57、Post Hoc Table 14.1.58、Post Hoc Table 14.1.59）。

2.7.4.2.1.8.2.3 APL2-201 試験

APL2-201 試験では、PT が血小板減少症、血小板数減少、血小板クリット減少、又は血小板数異常の有害事象は認められなかった（Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Table 14.A3.2、Post Hoc Table 14.A4.2）。

2.7.4.2.1.8.3 重度又は重篤な急性腎障害

急性腎障害は、C3G 又は IC-MPGN の初発時に発現していた可能性があり、疾患活動性の再燃によってさらなる急性腎障害が引き起こされる可能性もある。また、敗血症などの急性疾患も急性腎障害を引き起こす可能性がある。したがって、急性腎障害の発現割合にペグセタコプラン群とプラセボ群で差があるか否かを検討することは重要であると考えられた。

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験で、急性腎障害を検索した結果、データカットオフ日時点で C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する被験者 11 例に 17 件の重度又は重篤な急性腎不全（狭域）の有害事象が認められた。これらの有害事象の PT は、急性腎障害、腎機能障害、腎不全、又は中毒性腎症であった（表 2.7.4-16）。

表 2.7.4-16 ペグセタコプランを投与された被験者の SMQ「急性腎不全（狭域）」の重度又は重篤な有害事象（APL2-C3G-310 試験全体、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験 C3G コホート、安全性解析対象集団）

被験者番号/ 適応症/ 腎移植の有無	試験名	基本語	因果関係/ 重篤度/ 重症度	処置/ 転帰
[redacted]/ C3G/ 自然腎	APL2-C3G-310 非盲検投与期間	急性腎障害	関連なし/ 重篤/ 中等度	投与中断/ 回復/消失
[redacted]/ IC-MPGN/ 自然腎	APL2-C3G-310 無作為化投与期間	急性腎障害	関連なし/ 重篤/ 重度	用量変更なし/ 回復/消失
		腎機能障害	関連なし/ 非重篤/ 重度	用量変更なし/ 回復/消失
	APL2-C3G-310 非盲検投与期間	急性腎障害	関連なし/ 重篤/ 重度	用量変更なし/ 回復/消失
		腎不全	関連なし/ 重篤/	投与中止/ 未回復/未消失

被験者番号/ 適応症/ 腎移植の有無	試験名	基本語	因果関係/ 重篤度/ 重症度	処置/ 転帰
			重度	
[redacted]/ IC-MPGN/ 移植腎	APL2-C3G-310 非盲検投与期間	急性腎障害	関連なし/ 非重篤/ 重度	用量変更なし/ 未回復/未消失
[redacted]/ C3G/ 移植腎	APL2-C3G-310 非盲検投与期間	腎機能障害	関連なし/ 重篤/ 重度	投与中止/ 回復/消失
		腎機能障害	関連なし/ 非重篤/ 重度	該当なし/ 未回復/未消失
[redacted]/ C3G/ 自然腎	APL2-C3G-310 非盲検投与期間	急性腎障害	関連なし/ 重篤/ 中等度	用量変更なし/ 回復/消失
[redacted]/ C3G/ 移植腎	APL2-C3G-204	中毒性腎症	関連あり/ 重篤/ 重度	投与中断/ 回復/消失
		急性腎障害	関連あり/ 重篤/ 中等度	該当なし/ 回復/消失
[redacted]/ C3G/ 移植腎	APL2-C3G-204	急性腎障害	関連なし/ 重篤/ 中等度	該当なし/ 軽快
[redacted]/ C3G/ 移植腎	APL2-C3G-204	急性腎障害	関連あり/ 重篤/ 中等度	用量変更なし/ 回復/消失
		急性腎障害	関連あり/ 重篤/ 軽度	用量変更なし/ 軽快
[redacted]/ C3G/ 移植腎	APL2-C3G-204	中毒性腎症	関連なし/ 重篤/ 中等度	用量変更なし/ 回復/消失
[redacted]/ IC-MPGN/ 自然腎	APL2-C3G-314	腎機能障害	関連なし/ 重篤/ 重度	用量変更なし/ 未回復/未消失
[redacted]/ C3G/ 自然腎	APL2-201 Part B	急性腎障害	関連なし/ 重篤/ 中等度	用量変更なし/ 回復/消失

C3G = C3 glomerulopathy, IC-MPGN = Immune complex membranoproliferative glomerulonephritis, SMQ = Standardised MedDRA Queries.
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.4.7 and Listing 16.2.7.10; Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Listing 16.2.4.2 and Post Hoc Listing 16.2.7.7; Study APL2-C3G-314 Interim CSR Listing 16.2.4.2 and Listing 16.2.7.11; Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Listing 16.2.7.8.

2.7.4.2.1.8.3.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

急性腎障害について、PT が急性腎障害及び腎機能障害の重度又は重篤な有害事象を検索した。いずれの事象も無作為化投与期間の治験薬及び非盲検投与期間のペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断された。プラセボ群で治験薬の投与中止に至った事象が 1 件認められた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a、Listing 16.2.7.10、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Listing 16.2.7.1）。

無作為化投与期間の PT が急性腎障害の重度の有害事象発現割合は、ペグセタコプラン群及びプラセボ群で同じ（各 1 例、1.6%）であった（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.35）。

無作為化投与期間の重篤な有害事象と判断された急性腎障害の発現割合は、ペグセタコプラン群で 1.6%（1/63 例）、プラセボ群で 3.3%（2/61 例）であり、同程度であった。全試験期間で 3 例（2.5%）に重篤な有害事象と判断された急性腎障害が認められ、3 例のうち 1 例は無作為化投与期間に認められた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.42.1a）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日までに認められた重篤な有害事象である急性腎障害については、Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.37 に示した。

APL2-C3G-314 試験では、急性腎障害を検索した結果、重症度が重度の重篤な有害事象と判断された腎機能障害 1 件が認められた。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断され、ペグセタコプランの用量変更はなく、転帰は未消失であった（Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.14、Listing 16.2.7.1）。

より多くの被験者数及び 26 週間超の投与期間において新たな安全性シグナルは認められなかった。

APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で急性腎障害の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.10）。

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

2.7.4.2.1.8.3.2 APL2-C3G-204 試験

APL2-C3G-204 試験で急性腎障害を検索した結果、ペグセタコプランを投与された 4 例に 6 件の重症度が重度又は重篤な有害事象が認められ、PT 別の内訳は急性腎障害が 4 件、中毒性腎症が 2 件であった。治験薬の投与中止に至った事象はなく、いずれの事象も転帰は消失又は軽快であった。6 件中 4 件は、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係は関連ありと判断された。この 4 件について、治験依頼者はペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断し、被験者の基礎疾患、併用薬又は併用療法との因果関係を関連ありと判断した（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Post Hoc Table 14.1.57、Post Hoc Table 14.1.59、Post Hoc Listing 16.2.7.7）。

2.7.4.2.1.8.3.3 APL2-201 試験

APL2-201 試験の C3G コホートでは、重篤な有害事象と判断された急性腎障害が 8 例中 1 例（12.5%）に認められた。本事象は、重症度が中等度で、ペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断され、治験薬の用量が変更されることなく消失した。C3G コホートで重度の急性腎障害は認められなかった（Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Table 14.A3.2、Post Hoc Table 14.A4.2、Post Hoc Listing 16.2.7.8）。

2.7.4.2.1.8.4 重度又は重篤な感染症

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験の SOC が「感染症および寄生虫症」の重度又は重篤な有害事象を表 2.7.4-17 に示す。

表 2.7.4-17 ペグセタコプランを投与された被験者の SOC が「感染症および寄生虫症」の重度又は重篤な有害事象（APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験、安全性解析対象集団）

PT	重篤度	重症度	因果関係	処置	転帰
APL2-C3G-310 試験					
COVID-19 肺炎	重篤	重度	関連なし	該当なし	未消失
インフルエンザ	重篤	重度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
ウイルス感染	重篤	重度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
帯状疱疹性髄膜脳炎	重篤	重度	関連あり（治験依頼者の判断：関連なし）	投与中止	消失（後遺症あり）
肺炎	重篤	中等度	関連なし	投与中断	回復/消失
肺炎	非重篤	重度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
肺炎球菌性肺炎 [a]	重篤	中等度	関連なし	投与中断	回復/消失
胃腸炎	重篤	中等度	関連なし	投与中断	回復/消失
シャント感染	重篤	中等度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
APL2-C3G-204 試験（Part A）					
細菌性関節炎	重篤	中等度	関連なし	投与中断	回復/消失
陰部単純ヘルペス	重篤	中等度	関連なし	用量変更なし	回復/消失
ニューモシスチス・イロベチイ感染	重篤	重度	関連なし	投与中断	回復/消失
肺炎	重篤	重度	関連あり（治験依頼者の判断：関連なし）	投与中断	回復/消失
APL2-C3G-314 試験					
なし					
APL2-201 試験 – C3G コホート					
なし					
APL2-201 試験 – PMN、LN 及び IgAN コホート					
蜂巣炎	非重篤	重度	関連あり	用量変更なし	回復/消失
クレブシエラ菌性肺炎	非重篤	重度	関連なし	該当なし	回復/消失

C3G = C3 glomerulopathy, COVID-19 = coronavirus disease 2019, IgAN = immunoglobulin A nephropathy, LN = lupus nephritis, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PMN = primary membranous nephropathy, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.

a) 肺炎球菌性肺炎は、肺炎レンサ球菌による肺炎と報告された。
注：APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-314 試験、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験 Part B で、TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与後（最長 56 日間後）までに発現又は悪化した有害事象と定義した。APL2-201 試験 Part A では最終投与後（最長 30 日後）までの有害事象と定義した。有害事象は MedDRA［version 26.0（APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験、APL2-201 試験 Part B）、version 25.1（APL2-C3G-204 試験）、version 23.0（APL2-201 試験 Part A）］を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.35, Post Hoc Table 14.5.36, Post Hoc Table 14.5.37, Post Hoc Table 14.5.38, and Listing 16.2.7.10; Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a; Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.13, Post Hoc Table 14.5.14 and Listing 16.2.7.11; Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Post Hoc Table 14.1.56, Post Hoc Table 14.1.57, Post Hoc Table 14.1.58, Post Hoc Table 14.1.59, and Post Hoc Listing 16.2.7.7; Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Table 14.A3.2, Post Hoc Table 14.A4.2, and Post Hoc Listing 16.2.7.8.

腎疾患を対象としたペグセタコプランの臨床開発プログラム全体で、APL2-C3G-310 試験の 1 例が生命を脅かす感染症（COVID-19 肺炎による呼吸不全）により死亡し、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。本事象については 2.7.4.2.1.5 項で検討し、詳細な叙述を Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Section 14.3.3 に示した。

長期継続試験を含む、腎疾患を対象とした 4 試験全体で、ペグセタコプランの投与を受けた被験者に重篤な有害事象と判断された感染症又は寄生虫症は 12 件認められた。

- 莢膜形成細菌感染に伴う重篤な有害事象（肺炎球菌、髄膜炎菌、又はインフルエンザ菌のいずれかによる）は 2 例に認められた。
    - 重篤な肺炎球菌感染症 2 例：肺炎球菌性肺炎 1 件（APL2-C3G-310 試験非盲検投与期間）、肺炎 1 件（尿検査で肺炎球菌抗原陽性、APL2-C3G-204 試験）。いずれの事象も消失し、ペグセタコプランの投与はこれらの事象により中断及び再開された。
    - 腎疾患を対象とした開発プログラムで髄膜炎菌感染症及びインフルエンザ菌感染症は認められなかった。
- 治験責任医師により因果関係は関連ありと判断されたが、治験依頼者により関連なしと判断された重篤な有害事象は 2 例に認められた。他に考えられる要因は以下のとおりであった。
    - 帯状疱疹性髄膜脳炎（APL2-C3G-310 試験非盲検投与期間）：ヘルペス感染の既知のリスク因子である免疫抑制剤のミコフェノール酸モフェチルの併用
    - 肺炎（尿検査で肺炎球菌抗原陽性、APL2-C3G-204 試験）：免疫抑制剤による治療及び基礎疾患

非重篤で重症度が重度の感染症は 2 例に 2 件（蜂巣炎、クレブシエラ菌性肺炎）認められ、いずれも APL2-201 試験の PMN コホートの被験者に認められた。蜂巣炎は治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断された。クレブシエラ菌性肺炎は、潜在的な莢膜形成細菌感染の一種である（Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Listing 16.2.7.8）

重篤又は重度の有害事象ではないが、非重篤で重症度が中等度の莢膜形成細菌感染に伴う有害事象が APL2-C3G-310 試験非盲検投与期間に 3 件発現した。内訳は、青年期被験者に認められた肺炎球菌性肺炎が 1 件（ペグセタコプランの投与中断に至り、本事象の消失後にペグセタコプランの投与は再開された）、青年期被験者に認められたレンサ球菌性咽頭炎が 1 件（用量変更なし）、及び大腸菌感染に伴う尿路感染が 1 件であった。

腎疾患を対象とした開発プログラムで、重度又は重篤な感染症又は寄生虫症が認められた被験者数は、ペグセタコプランの既知のプロファイルと一致しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。ペグセタコプラン投与時の潜在的な感染症リスクのため、全ての被験者が治験薬の投与前に肺炎球菌、髄膜炎菌、及びインフルエンザ菌に対するワクチンを受けることとした。腎疾患を対象とした開発プログラムでは、重篤な有害事象である肺炎球菌感染症 2 件はいずれも成人被験者（自然腎 1 例、移植腎 1 例）で認められたが、投与したワクチンの対象範囲外である細菌の血清型によってこれらの感染症が引き起こされたかは不明である。さらに、いずれの事象もペグセタコプランと併用して免疫抑制剤の投与を受けていた被験者で認められた。そのため、治験依頼者はいずれの事象もペグセタコプランとの因果関係を関連なしと判断した（ただし、APL2-C3G-204 試験の尿検査で肺炎球菌抗原陽性であった肺炎 1 件は治験責任医師により治験薬との因果関係を関連ありと判断された）。

2.7.4.2.1.8.4.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間で、SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象発現割合は、ペグセタコプラン群で 4.8%（3/63 例）、プラセボ群で 1.6%（1/61 例）であった（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.37）。全試験期間では SOC が「感染症および寄生虫症」の重度の有害事象が 4 例（3.3%）に認められ、内訳は無作為化投与期間にペグセタコプラン群の 2 例（3.2%）、非盲検投与期間に 3 例（2.5%）であり、そのうち 1 例は無作為化投与期間及び非盲検投与期間の両方で重度の感染症が認められた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.43.1a）。

APL2-C3G-314 試験では、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、SOC が「感染症および寄生虫症」の重度又は重篤な有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.13、Post Hoc Table 14.5.14）。

APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与以降、日本人被験者で SOC が「感染症および寄生虫症」の重度又は重篤な有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.10）。

2.7.4.2.1.8.4.2 APL2-C3G-204 試験

APL2-C3G-204 試験 Part A で、SOC が「感染症および寄生虫症」の重度又は重篤な有害事象が 13 例中 3 例（23.1%）に 4 件認められ、いずれも消失した。重篤な有害事象である肺炎を除き、

いずれの事象もペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断された（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Post Hoc Table 14.1.59、Post Hoc Listing 16.2.7.7）。

2.7.4.2.1.8.4.3 APL2-201 試験

APL2-201 試験で、SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は認められなかった。C3G コホートで、SOC が「感染症および寄生虫症」の重度の有害事象は認められなかった（Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Table 14.A3.2、Post Hoc Table 14.A4.2、Post Hoc Listing 16.2.7.8）。

2.7.4.2.1.8.5 注入部位反応

注入部位反応（注射部位反応）は、ペグセタコプラン皮下投与時に比較的よくみられる有害事象である。MedDRA の HLT の注入部位反応及び注射部位反応は、APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験の CSR の表中では同義的に使用されている。本概要では、注入部位反応（注射部位反応）に該当する有害事象について検討する際に、どの試験でも一貫性を持たせるための一般的表現として「注入部位反応」を使用することとし、個別事象として「注射部位反応」又は「注射部位」の用語を含む PT については MedDRA の PT 用語のまま記載した。

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験では、注入部位反応を治験責任医師が判断し、該当する有害事象について本項で検討した。また、APL2-C3G-310 試験では、注射部位反応及び注入部位反応の HLT を用いて有害事象を検索した。

2.7.4.2.1.8.5.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間について、検索に基づく注入部位反応に該当する有害事象を Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.45 に示した。無作為化投与期間の注入部位反応に該当する有害事象発現割合は、ペグセタコプラン群で 25.4%、プラセボ群で 23.0%であり、同程度であった。注入手技と関連ありと判断された有害事象は、全試験期間で 36 例（30.0%）に認められた。最も多く認められた、注入手技と関連ありと判断された有害事象は、注射部位腫脹（6 例、5.0%）であった。非盲検投与期間にペグセタコプラン投与を継続した被験者で、注入手技と関連ありと判断された有害事象が無作為化投与期間から減少したことから、被験者の投与経験に伴って忍容性が改善したことが示唆された。

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間に、ペグセタコプラン群の日本人被験者で注入部位反応に該当する有害事象は認められなかった。プラセボ群の日本人被験者 1 例に、注入手技と関連ありと判断された有害事象が 1 件（穿刺部位疼痛）認められた。本事象は軽度、非重篤で、注入部位反応と判断され、未回復であった。

非盲検投与期間に、プラセボ投与からペグセタコプラン投与に切り替えた日本人被験者 1 例で、注射部位反応に該当する有害事象（注入部位紅斑及び注入部位そう痒感）が多数認められた。いずれの事象も軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、ペグセタコプ

ランの用量を変更することなく消失した（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Listing 16.2.7.7, Listing 16.2.7.8、Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.5a）。

治験責任医師の評価に基づく注入部位反応に該当する有害事象を、Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.31 及び Post Hoc Table 14.5.32、Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.10 に示した。

2.7.4.2.1.8.5.2 APL2-C3G-204 試験

Part A では、13 例中 2 例（15.4%）に注入部位反応に該当する有害事象が認められた。いずれの事象も非重篤で、治療を必要とせず、治験薬の投与中断又は投与中止に至った事象はなかった。全ての事象の重症度が軽度であり、転帰は消失であった（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.29.2、Listing 16.2.7.5）。

2.7.4.2.1.8.5.3 APL2-201 試験

APL2-201 試験の注入部位反応に該当する有害事象を SOC 及び PT 別に Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Table 14.A1.1 に示した。C3G コホートの 8 例中 5 例（62.5%）に注入部位反応に該当する有害事象が認められた。いずれの事象も非重篤で、重症度が軽度であった。治験薬の投与中止に至った注入部位反応はなかった（Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Listing 16.2.7.7）。

2.7.4.2.1.8.6 発熱

発熱は、APL2-C3G-310 試験及び APL2-201 試験でペグセタコプランを投与された 25 例及びプラセボを投与された 7 例に認められた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a、Study APL2-201 Final CSR Listing 16.2.7.1）。APL2-C3G-204 試験及び APL2-C3G-314 試験では、データカットオフ日時点で発熱の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.8.6.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

APL2-C3G-310 試験では全体で、発熱がペグセタコプラン群の 20 例及びプラセボ群の 7 例に認められた。APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間では、発熱がペグセタコプラン群の 63 例中 12 例（19.0%）、プラセボ群の 61 例中 7 例（11.5%）に認められ、非盲検投与期間では 118 例中 10 例（8.5%）に認められた。

APL2-C3G-310 試験では、重篤な有害事象である発熱が 2 例に認められた（無作為化投与期間のペグセタコプラン群 1 例、非盲検投与期間にプラセボ投与からペグセタコプラン投与へ切り替えた 1 例）（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.42.1a）。無作為化投与期間に認められた重篤な有害事象である発熱は日本人被験者に発現した。本事象の重症度は重度で、治験責任医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係は関連ありと判断され、治験薬の用量を変更することなく消失した。非盲検投与期間に認められた重篤な有害事象である発熱は、治験責任医師及び治験依頼者によりペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断され、ペグセタコプランの用量を変更することなく消失した（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a）。重篤な有害

事象と判断された発熱に関する詳細な叙述を、Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR 14.3.3 項に示した。

発熱の有害事象はいずれも治験薬の投与中止に至らなかった。

APL2-C3G-310 試験で重篤な有害事象である発熱が認められたペグセタコプラン群の日本人被験者（上記参照）では、スクリーニング期間及び無作為化投与期間に発熱が合計 3 件認められた。治験薬投与開始の約 1 ヵ月前のスクリーニング期間に、軽度の発熱が認められ、同日に消失した。無作為化投与期間の治験薬の初回投与日に 1 回目の発熱が認められ、重度で重篤な有害事象として報告された。1 回目の発熱の発現日から 1 週間後に、2 回目の発熱が認められた。2 回目の発熱は中等度、非重篤で、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断され、治験薬の用量を変更することなく消失した。その後の治験薬投与期間に、さらなる発熱は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a）。

APL2-C3G-314 試験では、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、発熱の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.26.1）。

2.7.4.2.1.8.6.2 APL2-C3G-204 試験

APL2-C3G-204 試験 Part A で、発熱の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.30.2）。

2.7.4.2.1.8.6.3 APL2-201 試験

APL2-201 試験では全体で、発熱が C3G コホートの 7 例中 5 例（71.4%）に 6 件認められた（Study APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.2、Listing 16.2.7.1）。重篤な有害事象である発熱が 1 例に認められ、本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断された。発熱の有害事象はいずれも治験薬の投与中止に至らなかった。

2.7.4.2.1.8.7 拒絶反応及び移植片機能損失（腎移植）

拒絶反応及び移植片機能損失（腎移植）については、APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、及び APL2-C3G-314 試験のみを対象に検討した。

以下の基準を用いて拒絶反応及び移植片機能損失（腎移植）を特定した。

- 拒絶反応（移植後のみを対象）：PT が腎移植拒絶反応、腎膵移植拒絶反応、多臓器移植拒絶反応、実質臓器移植拒絶反応の有害事象
- 移植片機能損失（腎移植）（移植後のみを対象）：PT が移植不全、血液幹細胞移植生着不全、腎移植不全、移植腎除去、移植片機能損失（腎移植）の有害事象

APL2-C3G-310 試験の非盲検投与期間にペグセタコプラン投与を継続した被験者で移植拒絶反応が 1 件認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a）。APL2-C3G-314 試験では、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに拒絶反応及び移植片機能損失（腎移植）は認められなかった。APL2-C3G-204 試験では、2/13

例（15.4%）に拒絶反応（PT が移植拒絶反応、腎移植拒絶反応）が認められた。いずれの事象も非重篤で、重症度が軽度であった。1 件は消失し、他の 1 件は未消失であった。いずれの事象もペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断され、移植片機能損失（腎移植）には至らなかった。

2.7.4.2.1.9 抗薬物抗体の発現状況別の有害事象

腎疾患を対象とした臨床試験の被験者から検体を採取し、抗薬物抗体（ADA）である抗ペグセタコプランペプチド抗体及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体について評価した。これらの検体を用いて、ベースライン時の ADA シグナル、並びに抗体産生の早期発現可能性及び動的プロファイル（一過性又は持続性）を調査した。さらに、抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった被験者を対象に、治験薬投与前後に採取した検体を用いて中和能を評価した。

本項では、APL2-C3G-310 試験（無作為化投与期間のみ）、APL2-C3G-204 試験、及び APL2-201 試験における抗ペグセタコプランペプチド抗体及び抗 PEG 抗体の有無別の有害事象を評価し、その結果を示した。

ADA 及び中和抗体に関する結果及び検討については M2.7.2 に示す。

2.7.4.2.1.9.1 APL2-C3G-310 試験

2.7.4.2.1.9.1.1 抗ペグセタコプランペプチド抗体

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間で、治験薬投与前に 1 つ以上の検体を採取された被験者のうち、治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性（治験薬投与下で ADA が発現又は増強）であった被験者は、ペグセタコプラン群で 63 例中 14 例（22.6%）、プラセボ群で 0 例であった。

抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性の 14 例中 12 例が持続性、2 例が一過性に分類された。抗体陽性の 14 例中 12 例（85.7%）に有害事象が認められ、抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性であった被験者の有害事象発現割合（85.1%）と同程度であった。

プラセボ群では、61 例中 2 例（3.3%）に既存の抗ペグセタコプランペプチド抗体が認められた。既存の抗ペグセタコプランペプチド抗体の抗体価は低く（25 未満）、本測定法の偽陽性率（1%）の範囲内であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.56.2）。既存の抗ペグセタコプランペプチド抗体が認められた 2 例では、ベースライン後の各評価時点で採取した検体がいずれも ADA 陰性であった。

非盲検投与期間の治験薬投与下で抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性が認められた被験者は、ペグセタコプラン投与を継続した被験者のうち評価可能な 62 例中 20 例（32.3%）、及びプラセボ投与からペグセタコプラン投与へ切り替えた被験者のうち評価可能な 61 例中 16 例（26.2%）であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.56.1a）。評価可能な被験者のう

ち、ペグセタコプラン投与を継続した 13 例（21.0%）、及びプラセボ投与からペグセタコプラン投与へ切り替えた 15 例（24.6%）の陽性反応が持続性、残りの被験者が一過性に分類された。

無作為化投与期間に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった被験者に認められた有害事象を、抗ペグセタコプランペプチド抗体の有無別、並びに SOC 及び PT 別に表 2.7.4-18 に示す。抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性の被験者と比較して抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性の被験者で顕著に多くみられた有害事象は、発熱（抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性 42.9%、抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性 12.8%、以下同順）及び悪心（21.4%、6.4%）であった。

発熱及び悪心の多くは ADA が陰性であった期間に発現した。抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった被験者に認められた発熱の 6 件中 4 件は、ADA が陰性であった期間に発現した。他の 2 件は ADA が陽性であった期間に発現したが、感染症も併発しており、交絡因子として併発した感染症の影響が認められた。悪心の 3 件中 1 件は、ADA が陽性であった期間に発現し、24 時間以内に消失して再発は認められなかった。

日本人被験者では、ペグセタコプラン群の 1 例が抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であり、ADA が陰性であった期間に発熱及び悪心が各 2 件、視力障害及び筋肉痛が各 1 件認められた（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Listing 16.2.7.9、Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.14.1a）。

表 2.7.4-18 無作為化投与期間に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった被験者に認められた、抗ペグセタコプランペプチド抗体の有無別の有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

SOC PT	抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性		抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性	
	プラセボ群 N = 0	ペグセタコプラン群 N = 14	プラセボ群 N = 61	ペグセタコプラン群 N = 47
	例数（%）件数			
全ての TEAE	0	12 (85.7) 172	57 (93.4) 380	40 (85.1) 217
一般・全身障害および投与部位の状態	0	8 (57.1)	29 (47.5)	20 (42.6)
発熱	0	6 (42.9)	6 (9.8)	6 (12.8)
注射部位そう痒感	0	2 (14.3)	1 (1.6)	1 (2.1)
注射部位腫脹	0	2 (14.3)	6 (9.8)	0
注入部位発疹	0	1 (7.1)	0	0
注射部位内出血	0	1 (7.1)	1 (1.6)	0
注射部位紅斑	0	1 (7.1)	1 (1.6)	1 (2.1)
注射部位硬結	0	1 (7.1)	1 (1.6)	0
注射部位疼痛	0	1 (7.1)	5 (8.2)	1 (2.1)
倦怠感	0	1 (7.1)	1 (1.6)	1 (2.1)
口渇	0	1 (7.1)	0	0
ワクチン接種部位疼痛	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)

SOC PT	抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性		抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性	
	プラセボ群 N = 0	ペグセタコプラン群 N = 14	プラセボ群 N = 61	ペグセタコプラン群 N = 47
	例数（%）件数			
胃腸障害	0	6 (42.9)	17 (27.9)	13 (27.7)
悪心	0	3 (21.4)	4 (6.6)	3 (6.4)
腹痛	0	2 (14.3)	4 (6.6)	2 (4.3)
腹部膨満	0	1 (7.1)	1 (1.6)	0
上腹部痛	0	1 (7.1)	2 (3.3)	2 (4.3)
口角口唇炎	0	1 (7.1)	0	0
下痢	0	1 (7.1)	7 (11.5)	1 (2.1)
血便排泄	0	1 (7.1)	0	0
嘔吐	0	1 (7.1)	8 (13.1)	4 (8.5)
皮膚および皮下組織障害	0	6 (42.9)	10 (16.4)	6 (12.8)
脱毛症	0	1 (7.1)	1 (1.6)	0
皮膚炎	0	1 (7.1)	0	0
接触皮膚炎	0	1 (7.1)	0	0
湿疹	0	1 (7.1)	0	0
紅斑	0	1 (7.1)	1 (1.6)	1 (2.1)
寝汗	0	1 (7.1)	1 (1.6)	0
そう痒症	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
皮膚変色	0	1 (7.1)	0	0
皮膚線条	0	1 (7.1)	0	0
眼障害	0	5 (35.7)	7 (11.5)	3 (6.4)
視力障害	0	2 (14.3)	1 (1.6)	0
眼の異常感	0	1 (7.1)	0	0
結膜出血	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
眼痛	0	1 (7.1)	0	0
眼窩周囲皮膚炎	0	1 (7.1)	0	0
視野欠損	0	1 (7.1)	0	0
感染症および寄生虫症	0	4 (28.6)	27 (44.3)	31 (66.0)
インフルエンザ	0	2 (14.3)	3 (4.9)	5 (10.6)
鼓膜炎	0	2 (14.3)	0	0
上咽頭炎	0	2 (14.3)	7 (11.5)	9 (19.1)
気管支炎	0	1 (7.1)	1 (1.6)	0
COVID-19 肺炎	0	1 (7.1)	0	0
結膜炎	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (28.6)	8 (13.1)	4 (8.5)
四肢痛	0	2 (14.3)	0	0
背部痛	0	1 (7.1)	1 (1.6)	0
四肢腫瘤	0	1 (7.1)	0	0
筋肉痛	0	1 (7.1)	1 (1.6)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (28.6)	9 (14.8)	8 (17.0)
咳嗽	0	2 (14.3)	1 (1.6)	4 (8.5)
呼吸困難	0	1 (7.1)	2 (3.3)	0
呼吸不全	0	1 (7.1)	0	0
鼻漏	0	1 (7.1)	2 (3.3)	2 (4.3)
くしゃみ	0	1 (7.1)	0	0

SOC PT	抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性		抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性	
	プラセボ群 N = 0	ペグセタコプラン群 N = 14	プラセボ群 N = 61	ペグセタコプラン群 N = 47
	例数（%）件数			
扁桃の炎症	0	1 (7.1)	0	0
神経系障害	0	3 (21.4)	13 (21.3)	7 (14.9)
頭痛	0	2 (14.3)	10 (16.4)	6 (12.8)
片頭痛	0	1 (7.1)	1 (1.6)	0
錯感覚	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
失神	0	1 (7.1)	1 (1.6)	0
血管障害	0	3 (21.4)	5 (8.2)	4 (8.5)
高血圧	0	2 (14.3)	5 (8.2)	2 (4.3)
低血圧	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (14.3)	7 (11.5)	6 (12.8)
挫傷	0	2 (14.3)	2 (3.3)	3 (6.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (7.1)	7 (11.5)	4 (8.5)
リンパ節症	0	1 (7.1)	1 (1.6)	1 (2.1)
臨床検査	0	1 (7.1)	13 (21.3)	7 (14.9)
SARS-CoV-2 検査陽性	0	1 (7.1)	1 (1.6)	0
代謝および栄養障害	0	1 (7.1)	9 (14.8)	11 (23.4)
低ナトリウム血症	0	1 (7.1)	0	0

ADA = anti-drug antibody, COVID-19 = coronavirus disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.

注：ADA 陽性の被験者に発現した TEAE を抽出して表に示した。TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数に 1 件としてカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.34.

2.7.4.2.1.9.1.1.1 抗ペグセタコプランペプチド抗体の有無別の過敏症

無作為化投与期間にペグセタコプランの投与を受け、抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった 14 例中 4 例（28.6%）に過敏症の有害事象（MedDRA の狭域の SMQ に基づく過敏症）が認められた。アナフィラキシーは認められなかった。ADA 陽性の被験者に認められた過敏症には、皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、眼窩周囲皮膚炎、及び注入部位発疹等の皮膚関連の有害事象が含まれた（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.46）。2 例では、ADA 陽性が確認されたと同時に過敏症の有害事象（接触皮膚炎及び眼窩周囲皮膚炎）が認められた。

無作為化投与期間にペグセタコプランの投与を受け、抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性であった 4 例（8.5%）にも過敏症の有害事象（発疹、斑状丘疹状皮疹、眼球浮腫、注入に伴う反応）が認められた（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.46）。

日本人被験者では、抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であったペグセタコプラン群の 1 例に、過敏症の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Listing 16.2.7.9、Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.14.1a）。

2.7.4.2.1.9.1.1.2 抗ペグセタコプランペプチド抗体の有無別の注入部位反応

注入部位反応の有害事象（MedDRA の HLT の注入部位反応又は注射部位反応に基づく）は、無作為化投与期間にペグセタコプランの投与を受けた被験者のうち、抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性の 14 例中 5 例（35.7%）、抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性の 47 例中 10 例（21.3%）に認められた（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.47）。ADA 陽性の 1 例では、ADA 陽性が確認されたと同時に注入部位反応の有害事象（注射部位疼痛）が認められた。

日本人被験者では、抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であったペグセタコプラン群の 1 例に、注入部位反応の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Listing 16.2.7.9、Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.14.1a）。

2.7.4.2.1.9.1.2 抗ポリエチレングリコール抗体

無作為化投与期間に抗 PEG 抗体陽性であった被験者の 2 例以上に認められた有害事象を、抗 PEG 抗体の有無別、並びに SOC 及び PT 別に表 2.7.4-19 に示す。抗 PEG 抗体陽性の被験者では、有害事象発現割合がプラセボ群（100%、13/13 例）と比較してペグセタコプラン群（85.7%、6/7 例）で低く、有害事象発現件数もプラセボ群（77 件）と比較してペグセタコプラン群（43 件）で少なかった（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.39）。

治験薬投与下で ADA が発現又は増強した被験者、並びに既存の抗 PEG 抗体が認められたが治験薬投与下で ADA の増強に至らなかった被験者を含む、より広範な抗 PEG 抗体陽性（抗 PEG 抗体陽性及び既存の ADA を有する抗 PEG 抗体陰性）の被験者では、ペグセタコプラン群で有害事象発現割合が 85.7%（36/42 例）であり、抗 PEG 抗体陰性（既存の ADA のない抗 PEG 抗体陰性）の被験者（84.2%、16/19 例）と同程度であった。

ペグセタコプランの投与を受けた被験者の有害事象発現割合は、発熱及び腹痛を除き、抗 PEG 抗体の有無及び既存の抗 PEG 抗体の有無に関わらず同程度であった。

非盲検投与期間では、ペグセタコプラン投与を継続した被験者のうち評価可能な 62 例中 10 例（16.1%）で抗 PEG 抗体陽性が認められ、治験薬投与下での ADA 発現が 3 例（4.8%）及び ADA 増強が 7 例（11.3%）であった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.57.1a）。評価可能な被験者のうち 51 例（82.3%）は、抗 PEG 抗体陰性として分類された。同様に、プラセボ投与からペグセタコプラン投与に切り替えた被験者のうち評価可能な 61 例中 23 例（37.7%）で抗 PEG 抗体陽性が認められ、治験薬投与下での ADA 発現が 13 例（21.3%）及び ADA 増強が 10 例（16.4%）であった。評価可能な被験者のうち 38 例（62.3%）は抗 PEG 抗体陰性として分類された。

日本人被験者では、ペグセタコプラン群の 1 例が全ての評価時点で抗 PEG 抗体陽性であり、無作為化投与期間に発熱及び悪心が各 2 件、視力障害及び筋肉痛が各 1 件認められた。いずれの事象も ADA が陽性であった期間に消失した。プラセボ群の 1 例も抗 PEG 抗体陽性であり、無

作為化投与期間に皮膚乾燥及び上咽頭炎が各 1 件認められた（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Listing 16.2.7.11、Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a、Listing 16.2.14.2a）。

表 2.7.4-19 無作為化投与期間に抗 PEG 抗体陽性であった被験者の 2 例以上に認められた有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

SOC PT	抗 PEG 抗体陽性		抗 PEG 抗体陰性		抗 PEG 抗体陽性 + 抗 PEG 抗体陰性（既存の抗体あり）	抗 PEG 抗体陰性（既存の抗体なし）
	プラセボ群 N = 13	ペグセタコプラン群 N = 7	プラセボ群 N = 48	ペグセタコプラン群 N = 54	ペグセタコプラン群 N = 42	ペグセタコプラン群 N = 19
	例数（%）					
全ての TEAE	13 (100)	6 (85.7)	44 (91.7)	46 (85.2)	36 (85.7)	16 (84.2)
感染症および寄生虫症	4 (30.8)	4 (57.1)	23 (47.9)	31 (57.4)	22 (52.4)	13 (68.4)
上咽頭炎	2 (15.4)	3 (42.9)	5 (10.4)	8 (14.8)	7 (16.7)	4 (21.1)
帯状疱疹	2 (15.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
胃腸障害	3 (23.1)	3 (42.9)	14 (29.2)	16 (29.6)	13 (31.0)	6 (31.6)
腹痛	0	2 (28.6)	4 (8.3)	2 (3.7)	4 (9.5)	0
嘔吐	2 (15.4)	1 (14.3)	6 (12.5)	4 (7.4)	4 (9.5)	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (84.6)	3 (42.9)	18 (37.5)	25 (46.3)	20 (47.6)	8 (42.1)
発熱	2 (15.4)	2 (28.6)	4 (8.3)	10 (18.5)	10 (23.8)	2 (10.5)
注射部位腫脹	3 (23.1)	1 (14.3)	3 (6.3)	1 (1.9)	2 (4.8)	0
浮腫	3 (23.1)	0	2 (4.2)	3 (5.6)	2 (4.8)	1 (5.3)
末梢性浮腫	2 (15.4)	0	1 (2.1)	3 (5.6)	0	3 (15.8)
神経系障害	2 (15.4)	1 (14.3)	11 (22.9)	9 (16.7)	7 (16.7)	3 (15.8)
頭痛	2 (15.4)	1 (14.3)	8 (16.7)	7 (13.0)	5 (11.9)	3 (15.8)
血液およびリンパ系障害	2 (15.4)	0	5 (10.4)	5 (9.3)	3 (7.1)	2 (10.5)
貧血	2 (15.4)	0	2 (4.2)	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PEG = polyethylene glycol, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.

注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数に 1 件としてカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.39.

2.7.4.2.1.9.1.2.1 抗ポリエチレングリコール抗体の有無別の過敏症

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間の過敏症の有害事象を抗 PEG 抗体の有無別に Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.48 に示した。

無作為化投与期間にペグセタコプランの投与を受け、治験薬投与下で抗 PEG 抗体が発現又は増強した 7 例中 3 例（42.9%）に過敏症の有害事象（MedDRA の狭域の SMQ に基づく過敏症）が認められた。アナフィラキシーは認められなかった。過敏症の有害事象には、4 つの PT（眼

球浮腫、眼窩周囲皮膚炎、皮膚炎、湿疹）が含まれた。ADA 陽性が確認されたと同時に発現した過敏症の有害事象はなく、いずれの事象も非重篤で、重症度が軽度であり消失した。

無作為化投与期間にプラセボの投与を受け、ADA 陽性であった 2 例（15.4%）に過敏症の有害事象（顔面浮腫及び注入に伴う反応）が認められた。

より広範な抗 PEG 抗体陽性（抗 PEG 抗体陽性及び既存の ADA を有する抗 PEG 抗体陰性）の被験者では、ペグセタコプラン群の 42 例中 7 例（16.7%）に過敏症の有害事象が認められ、皮膚炎、湿疹、発疹、眼球浮腫、眼窩周囲皮膚炎、接触皮膚炎、注入部位発疹、及び注入に伴う反応が各 1 件であった。アナフィラキシーは認められなかった。これらのうち接触皮膚炎 1 件は、治験薬投与後に ADA 陽性が確認されたと同時に認められた。注入に伴う反応を除く全ての事象が非重篤で、重症度が軽度であり消失した。注入に伴う反応は、治験薬の注入後に注入部位の皮膚が硬化することが示された。

抗 PEG 抗体陰性（既存の ADA のない抗 PEG 抗体陰性）の被験者では、19 例中 1 例（5.3%）に過敏症の有害事象（斑状丘疹状皮疹）が認められた。

免疫原性に関連する可能性のある有害事象（過敏症及び注入部位反応）の発現割合に、抗 PEG 抗体の有無別で明らかな傾向は示されなかった。

既存の ADA を有する抗 PEG 抗体陰性を含む、より広範な抗 PEG 抗体陽性被験者で、ペグセタコプラン投与時に認められた過敏症の有害事象は、注入に伴う反応を除き、いずれも非重篤で、重症度が軽度であり、ペグセタコプランの投与を中止することなく消失した。注入に伴う反応は、治験薬の注入後に注入部位の皮膚が硬化することが示された。本事象は継続中であり、治験薬との因果関係は関連ありと判断されたが、抗 PEG 抗体の陽性が確認されたと同時に発現した有害事象ではなかった。抗 PEG 抗体陽性が確認された評価時点はベースラインのみであり、試験期間を通して抗 PEG 抗体陰性のままであった。抗 PEG 抗体の陽性が確認されたと同時に認められた過敏症の有害事象は 1 件（接触皮膚炎）のみであり、抗体価はベースラインと全く同じであった。ADA の有無が不明な期間に認められた他の全ての事象は、抗 PEG 抗体の発現と有害事象の発現との関連についてのさらなる評価の対象外とした。

抗 PEG 抗体陽性の日本人被験者で、無作為化投与期間に過敏症の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Listing 16.2.7.11）。

2.7.4.2.1.9.1.2.2 抗ポリエチレングリコール抗体の有無別の注入部位反応

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間の注入部位反応の有害事象（MedDRA の HLT の注入部位反応又は注射部位反応に基づく）を抗 PEG 抗体の有無別に Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.49 に示した。

注入部位反応の有害事象は、無作為化投与期間にペグセタコプランの投与を受け、抗 PEG 抗体陽性（治験薬投与下で ADA が発現又は増強）であった 7 例中 2 例（28.6%）、及びプラセボの投与を受け抗 PEG 抗体陽性であった 13 例中 5 例（38.5%）に認められた。ペグセタコプランの

投与を受け、ADA 陽性であった 1 例では、ADA 陽性が確認された（増強はなし）と同時に注入部位反応の有害事象（注射部位疼痛）が認められた。

より広範な抗 PEG 抗体陽性（抗 PEG 抗体陽性及び既存の ADA を有する抗 PEG 抗体陰性）の被験者では、ペグセタコプラン群で注入部位反応の有害事象発現割合が 21.4%（9/42 例）であり、ペグセタコプランの投与を受けた抗 PEG 抗体陰性（既存の ADA のない抗 PEG 抗体陰性）の被験者（31.6%、6/19 例）と同程度であった。より広範な抗 PEG 抗体陽性の被験者のうち 2 例では、ADA 陽性が確認されたと同時に注入部位反応の有害事象（注射部位疼痛及び注射部位そう痒感）が認められた。

抗 PEG 抗体陽性の日本人被験者で、無作為化投与期間に注入部位反応の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Listing 16.2.7.11）。

2.7.4.2.1.9.2　APL2-C3G-204 試験

APL2-C3G-204 試験では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、腎移植後に再発し免疫抑制療法を受けている被験者で、抗ペグセタコプランペプチド抗体又は抗 PEG 抗体が発現した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.9.3　APL2-201 試験

2.7.4.2.1.9.3.1　抗ペグセタコプランペプチド抗体

APL2-201 試験では、抗ペグセタコプランペプチド抗体の分析のため、Part B に新たな忍容性分析法を用いて検体を再解析した。C3G コホートでは、7 例中 3 例（42.9%）に抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現が認められ、3 例は持続性に分類された。Part B に移行しなかった C3G コホートの被験者も対象とした場合、8 例中 3 例（37.5%）に抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現が認められた（Study APL2-201 Final CSR Table 14.3.2.8.2、Table 14.3.2.8.2A）。

APL2-201 試験で抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった C3G を有する被験者 3 例のうち 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-20 に示す。

表 2.7.4-20　抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった C3G を有する被験者 3 例のうち 2 例以上に認められた有害事象（APL2-201 試験の全試験期間、安全性解析対象集団）

SOC, n (%) PT, n (%)	C3G and positive for anti–pegcetacoplan peptide antibodies	C3G and negative for anti–pegcetacoplan peptide antibodies
	N = 3	N = 5
Any AE, n (%)	3 (100)	5 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100)	5 (100)
疲労	2 (66.7)	1 (20.0)
発熱	2 (66.7)	3 (60.0)
感染症および寄生虫症	3 (100)	4 (80.0)
上気道感染	2 (66.7)	1 (20.0)
胃腸障害	3 (100)	3 (60.0)

SOC, n (%) PT, n (%)	C3G and positive for anti–pegcetacoplan peptide antibodies	C3G and negative for anti–pegcetacoplan peptide antibodies
	N = 3	N = 5
悪心	2 (66.7)	3 (60.0)
嘔吐	2 (66.7)	2 (40.0)

AE = adverse event; C3G = C3 glomerulopathy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of unique participants with the event; N = number of participants in study group; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event.

Notes: A TEAE was defined as an AE that commenced on or after the time of first study drug administration of study drug and up to 56 days beyond the last dose of study drug except for part A, which was up to 30 days beyond the last dose of study drug. If a participant had multiple occurrences of a TEAE, the participant was presented only once in the participant count (n) for a given SOC and PT. TEAEs are referred to as AEs in this table. AEs were coded to SOC and PT using MedDRA version 23.0 for part A and version 26.0 for part B.

Source: Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Table 14.A5.1.

2.7.4.2.1.9.3.2 抗ポリエチレングリコール抗体

APL2-201 試験で抗 PEG 抗体陽性であった C3G を有する被験者 3 例のうち 2 例以上に認められた有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-21 に示す。既存の抗 PEG 抗体を有する被験者は、ペグセタコプランの投与開始前に陽性が確認された。

表 2.7.4-21 抗 PEG 抗体陽性であった C3G を有する被験者 3 例のうち 2 例以上に認められた有害事象（APL2-201 試験の全試験期間、安全性解析対象集団）

SOC, n (%) PT, n (%)	Anti–PEG positive participants	All anti–PEG negative participants	Anti–PEG positive participants + anti–PEG negative participants with pre-existing antibodies	Anti–PEG negative participants without pre-existing antibodies
	Pegcetacoplan N = 3	Pegcetacoplan N = 4	Pegcetacoplan N = 5	Pegcetacoplan N = 2
Any AE, n (%)	3 (100)	4 (100)	5 (100)	2 (100)
胃腸障害	3 (100)	2 (50.0)	4 (80.0)	1 (50.0)
上腹部痛	2 (66.7)	0	2 (40.0)	0
悪心	2 (66.7)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100)	4 (100)	5 (100)	2 (100)
疲労	2 (66.7)	0	2 (40.0)	0
注射部位そう痒感	2 (66.7)	0	2 (40.0)	0
発熱	2 (66.7)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)
感染症および寄生虫症	3 (100)	3 (75.0)	5 (100)	1 (50.0)
副鼻腔炎	2 (66.7)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)
神経系障害	3 (100)	1 (25.0)	4 (80.0)	0
浮動性めまい	2 (66.7)	0	2 (40.0)	0
頭痛	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (60.0)	0
片頭痛	2 (66.7)	0	2 (40.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7)	0	2 (40.0)	0
呼吸困難	2 (66.7)	0	2 (40.0)	0

ADA = anti-drug antibody; AE = adverse event; C3G = C3 glomerulopathy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of unique participants in statistic; N = number of participants with ADA result; PEG = polyethylene glycol; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event.
Notes: A TEAE was defined as an AE that began on or after the time of first dose of study drug administration and up to 56 days beyond the last dose of study drug except for part A, which was up to 30 days beyond the last dose of study drug. If a participant had multiple occurrences of a TEAE, the participant was counted only once in the participant count (n) for a given SOC and PT. TEAEs are referred to as AEs in this table. AEs were coded to SOC and PT using MedDRA version 26.0.
Source: Study APL2-201 Final CSR Post Hoc Table 14.A5.2.

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験の死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象、並びに APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験の治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象に関する文章による説明の参照先を表 2.7.4-22 に示す。下表には、その他に注目すべき事象を追加した。

表 2.7.4-22 個別有害事象の文章による説明の参照先（APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-314 試験及び APL2-201 試験、安全性解析対象集団）

試験名	期間	追加の注目すべき事象	参照先
APL2-C3G-310	Week 52 まで（試験終了時、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）	• 腎移植後に疾患再発した被験者の全ての TEAE • 投与中断に至った TEAE	APL2-C3G-310 Week 52 CSR 14.3.3 項
APL2-C3G-314	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフまで	• 腎移植後に疾患再発した被験者の全ての TEAE • 投与中断に至った TEAE	APL2-C3G-314 Interim CSR 14.3.3 項
APL2-C3G-204	Part A の Week 52 まで	• 腎移植後に疾患再発した被験者の全ての TEAE • 投与中断に至った TEAE	M5.3.5.1.1-2
APL2-201	Week 48 まで（コアパートである Part A 終了時）	• 追加なし	APL2-201 Interim CSR 14.3.3 項
	試験完了（ペグセタコプランの曝露期間：平均値 3.7 年、中央値 4.3 年）	• 追加なし	APL2-201 Final CSR 14.3.3 項

TEAE = treatment emergent adverse event.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験では、安全性評価のために適切と考えられた頻度で臨床検査を実施した。APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、及び APL2-201 試験では、臨床検査値の評価をあらかじめ規定して実施し、APL2-C3G-314 試験では血液学的検査値について事後解析した。各試験で臨床検査値を評価した結果、予想外の安全性上の懸念が示唆される臨床的に重要な傾向は認められなかった。臨床検査値の評価で、有害事象と相関する傾向は認められなかった。全体的に、臨床検査の結果は C3G

又は一次性 IC-MPGN を有する患者で予想される結果と一致し、臨床検査パラメータの変化はペグセタコプランが腎機能を改善するという有効性の結果と一致していた。

2.7.4.3.1 血液学的検査

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、及び APL2-201 試験では、データカットオフ時点で、臨床検査値の評価に有害事象と相関する傾向は認められなかった。3 試験共に、ペグセタコプランの投与を受けた被験者で、血小板数の減少傾向（ベースラインからの減少）が認められたが、APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験を対象に血小板減少症について検索した結果（2.7.4.2.1.8.2 項）、APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、PT が血小板減少症、血小板数減少、血小板クリット減少、及び血小板数異常の有害事象は認められなかった。APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験では、PT が血小板減少症の有害事象が 3 例に認められ、ペグセタコプラン投与が 2 例、プラセボ投与が 1 例であった（2.7.4.2.1.8.2.1 項）。

腎疾患を対象とした開発プログラム全体で、ペグセタコプランの投与を受けた被験者に平均血小板数のベースラインからの軽度減少（基準範囲内）が認められ、血小板減少症の非重篤かつ軽度の注目すべき有害事象が 3 件認められた。APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-204 試験での平均血小板数の減少傾向は、プラセボと比較してペグセタコプランを投与された被験者で大きかった。しかし、いずれの被験者でも平均血小板数は基準範囲内を維持していた。

APL2-C3G-310 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験では、データカットオフ時点で、出血又は血液学的検査値に関連する重篤な有害事象は認められなかった。APL2-C3G-204 試験では、血液学的検査値に関連する重篤な有害事象（好中球減少症）が認められた（詳細な説明は APL2-C3G-204 Week 12 CSR Section 14.3.3 参照）。好中球減少症は、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係を関連ありと判断された。治験依頼者は、好中球減少症とペグセタコプランとの因果関係を関連なしとし、基礎疾患によるものと判断した。

2.7.4.3.1.1 APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験

APL2-C3G-310 試験では、無作為化投与期間のほとんどの評価時点で血小板数の平均値及び中央値が減少し、その傾向はプラセボ群と比較してペグセタコプラン群で大きかった（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Section 12.1.4.2）。ほとんどが軽度の減少［有害事象共通用語規準 Grade 1］の範囲内であった。

非盲検投与期間にペグセタコプラン投与を継続した被験者では、無作為化投与期間に認められた平均血小板数の減少（ただし、明らかな傾向又は相関は認められなかった）が安定化し、プラセボ投与からペグセタコプラン投与へ切り替えた被験者では同様に血小板数が減少した。非盲検投与期間の規定来院日に 80×10^9/L を下回る血小板数の測定値は認められなかった。非盲検投与期間に血小板減少症の有害事象が 1 例に認められた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Section 12.1.5.2.2）。

APL2-C3G-314 試験では、プラセボ投与からペグセタコプラン投与へ切り替えた被験者で血小板数が安定化し、平均血小板数は基準範囲内を維持した（Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.12）。

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験で、PT が血小板数減少の有害事象は認められなかった。

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験で、血小板減少症の有害事象が 3 例に認められた。内訳は、ペグセタコプラン投与で 2 件（いずれも治験薬との因果関係は関連なし）、プラセボ投与で 1 件（治験薬との因果関係は関連あり）であった。いずれの事象も非重篤で、重症度が軽度であった。血小板減少症が認められた被験者のうち 1 例で、臨床的に意味がある可能性のある血小板数（100×10^9/L 未満）も認められた（2.7.4.2.1.8.2.1 項）。

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）で、出血又は血液学的検査値に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

日本人被験者では、ペグセタコプランの投与を受けた被験者で無作為化投与期間及び非盲検投与期間に血小板数の減少が認められたが、概ね基準範囲内のままであった。非盲検投与期間には、臨床的に意味がある可能性のある好中球数（低値及び高値）及び白血球数（高値）も認められたが、臨床的に意味がある可能性のある測定値はそれぞれ 1 評価時点のみで確認されたため、いずれも一過性であった。非盲検投与期間に、プラセボ投与からペグセタコプラン投与へ切り替えた日本人被験者 1 例で貧血が認められた。本事象は中等度で、交絡因子として併用薬による影響が考えられ、ペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断された（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.8.2.1、Listing 16.2.8.2.1a、Listing 16.2.8.2.2a、Listing 16.2.7.1a）。

2.7.4.3.1.2 APL2-C3G-204 試験

APL2-C3G-204 試験の Part A（比較期）では、血小板数の平均値［標準偏差（SD）］及び中央値の減少傾向が、Group 1（評価期間を通してペグセタコプランを投与）で認められたが、Group 2（評価期間の最初の 12 週間はペグセタコプランを投与せず、その後ペグセタコプランを投与）では認められなかった。Part A（非比較期）では、Group 1 の血小板数の平均値（SD）及び中央値は、Week 52 までベースラインを下回ったままであった。Group 2 の血小板数は Week 20 に減少し始め、Week 24 にベースライン未満となり、Week 52 までベースラインを下回った。しかし、いずれの Group でも平均血小板数は基準範囲内であった（$130\sim400\times10^9$/L）。

APL2-C3G-204 試験で、PT が血小板数減少の有害事象は認められなかった。

APL2-C3G-204 試験では、血液学的検査値に関連する重篤な有害事象（好中球減少症）が 1 件認められた。詳細な説明を Study APL2-C3G-204 Week 12 CSR Section 14.3.3 に示した。好中球減少症は、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係を関連ありと判断された。治験依頼者は、好中球減少症とペグセタコプランとの因果関係を関連なしとし、基礎疾患及び好中球減少症が既知のリスクであるミコフェノール酸ナトリウム治療によるものと判断した。

2.7.4.3.1.3 APL2-201 試験

APL2-201 試験の C3G コホートでは、全体的に血小板数の減少傾向は認められなかった。血小板数の平均値（SD）に変動が認められたが、ほとんどの評価時点でベースラインを下回った（Study APL2-201 Final CSR Table 14.3.2.1.1）。

APL2-201 試験で、PT が血小板数減少の有害事象及び血液学的検査値に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、及び APL2-201 試験では、全体的に、血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化に、安全性に関わる傾向は認められなかった。

APL2-C3G-310 試験では、血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化はいずれも一過性であり、無作為化投与期間及び非盲検投与期間に認められた有害事象と関連する傾向又は相関はなかった。

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験で、血液生化学検査値に関連する有害事象は、APL2-201 試験の PMN を有する被験者に認められた重篤な有害事象である高カルシウム血症（詳細な叙述は APL2-201 Interim CSR Section 14.3.3）を除き、いずれも非重篤であった。いずれの事象も、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断された。

日本人被験者では、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間及び非盲検投与期間に、いくつかの血液生化学検査パラメータで基準範囲外及び臨床的に意味がある可能性のある測定値が認められたが、ベースラインからの変化量はわずかであり、有害事象との相関は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.8.1.1a、Listing 16.2.8.1.2a、Listing 16.2.7.1a）。

2.7.4.3.3 尿検査

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、及び APL2-201 試験では、全体的に、尿検査パラメータのベースラインからの変化に、安全性に関わる傾向は認められなかった。APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験では、データカットオフ時点で、尿検査パラメータに関連する重篤な有害事象は認められなかった。

日本人被験者では、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間及び非盲検投与期間に、C3G 腎症患者に予想されたとおり、尿中アルブミン高値及び尿中タンパク高値が認められた。これらの尿検査パラメータに関連する有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.8.5.1a、Listing 16.2.7.1a）。

2.7.4.3.4 凝固検査

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、及び APL2-201 試験では、全体的に、凝固検査パラメータのベースラインからの変化に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。APL2-

C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、APL2-201 試験、及び APL2-C3G-314 試験では、データカットオフ時点で、凝固検査パラメータに関連する重篤な有害事象は認められなかった。

日本人被験者では、凝固検査パラメータのベースラインからの変化に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.8.3a）。

2.7.4.3.5 追加の臨床検査

APL2-C3G-310 試験で認められた肝機能検査値異常は一過性であり、重要な傾向は認められなかった。APL2-C3G-204 試験及び APL2-201 試験で肝機能検査値異常は認められなかった（APL2-C3G-314 試験についてはデータカットオフ時点でデータを未入手であった）。

日本人被験者で肝機能検査値異常は認められなかった（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.8.1.1a）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、及び APL2-201 試験では、バイタルサイン、心電図、及び身体的所見に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。バイタルサイン、心電図、及び身体的所見に関連する有害事象は、重篤な有害事象 4 件を除き、いずれも非重篤であった。重篤な有害事象は、発熱が 3 件（2.7.4.2.1.6.1 項、2.7.4.2.1.6.3 項、2.7.4.2.1.8.6.1 項、2.7.4.2.1.8.6.3 項）及び高血圧が 1 件（治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。詳細な叙述は Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Section 14.3.3 参照）であった。

日本人被験者では、バイタルサイン、心電図、及び身体的所見に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。APL2-C3G-310 試験のペグセタコプラン群で重篤な有害事象である発熱が認められた日本人被験者に、収縮期血圧の軽度かつ一過性の上昇が認められた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.9.1a、Listing 16.2.10.1a、Listing 16.2.11.1a、Listing 16.2.7.1a）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験の年齢グループ及び腎移植の有無の内因性要因について、有害事象の部分集団解析を実施した。APL2-C3G-204 試験では、全ての被験者が腎移植後に再発した被験者であり、腎移植の有無別の内因性要因の検討にデータを組み込んだ。さらに、腎機能障害を有する被験者 8 例及びマッチする対照被験者 8 例を対象とした第 1 相試験（APL2-CP-PV-205 試験）が完了した。

母集団薬物動態解析の結果、年齢、性別、C3G の診断、IC-MPGN の診断、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン、推算糸球体濾過量、及び尿中タンパク／クレアチニン比の内因性要因は、併合解析対象集団においてペグセタコプランの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された（M5.3.3.5 POP PKPD Week

52 Report)。C3G 及び一次性 IC-MPGN を有する被験者集団では、年齢、診断名、又は腎移植の有無別に層別化した血清中ペグセタコプラン濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.1 年齢グループ別の有害事象

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験には、体重 30 kg 以上の青年期患者（12～17 歳）及び 18 歳以上の成人患者が組み入れられた。本項では、この 2 試験について、有害事象の概要、並びに有害事象及び重篤な有害事象の要約を 2 つの年齢グループ別に示す。さらに、補足情報として、APL2-201 試験 C3G コホートの青年期被験者 3 例（いずれも 1[redacted] 歳）についても示した。

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験では、青年期被験者への用法・用量をモデル解析により決定し、来院日ごとに測定した青年期被験者の体重に基づき、成人被験者に週 2 回 1080 mg を投与したときの曝露量と最終的に同程度になるよう決定した。APL2-201 試験 C3G コホートでの用法・用量は、18 歳以上と 16 歳以上の被験者で同一であり、Week 24 までは開始用量である 360 mg/日を投与し、その後は治験責任医師の判断で週 2 回 1080 mg に調整可能とした。C3G を有する青年期被験者 2 例は、Week 24 に週 2 回 1080 mg 投与に切り替えた。用法・用量の切り替えをしなかった C3G を有する青年期被験者 1 例は、360 mg/日を投与中の服薬順守率が 65.4%であり、175 日間投与後に同意撤回により試験を中止した。用量調整が可能になってから数日後であった（Study APL2-201 Interim CSR Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.5.2）。

年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を、それぞれ Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.4.2 及び Table 14.1.5.2 に示した。

2.7.4.5.1.1.1 有害事象の概要

有害事象の発現頻度及び重症度は、全試験期間の成人被験者と青年期被験者、及び無作為化投与期間にペグセタコプランを投与された青年期被験者とプラセボを投与された青年期被験者で同様であった（表 2.7.4-23）。有害事象の発現割合は、成人被験者及び青年期被験者共にプラセボ群と比較してペグセタコプラン群で低く、成人被験者のペグセタコプラン群 85.7%及びプラセボ群 91.2%、青年期被験者のペグセタコプラン群 85.7%及びプラセボ群 96.3%であった。

表 2.7.4-23 年齢グループ別の有害事象の概要（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間 + 非盲検投与期間）[b]	
	青年期（12 歳～17 歳）		成人（18 歳以上）		青年期（12 歳～17 歳）	成人（18 歳以上）	青年期（12 歳～17 歳）	成人（18 歳以上）
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
例数（%）	(N = 27)	(N = 28)	(N = 34)	(N = 35)	(N = 52)	(N = 66)	(N = 53)	(N = 67)
全ての TEAE	26 (96.3)	24 (85.7)	31 (91.2)	30 (85.7)	40 (76.9)	49 (74.2)	46 (86.8)	55 (82.1)
治験薬と関連ありと判断された TEAE	11 (40.7)	14 (50.0)	15 (44.1)	13 (37.1)	12 (23.1)	17 (25.8)	23 (43.4)	26 (38.8)
注入手技と関連ありと判断された TEAE	11 (40.7)	9 (32.1)	9 (26.5)	12 (34.3)	11 (21.2)	7 (10.6)	19 (35.8)	17 (25.4)
重篤な TEAE	3 (11.1)	3 (10.7)	3 (8.8)	3 (8.6)	4 (7.7)	6 (9.1)	6 (11.3)	8 (11.9)
重症度別の TEAE								
軽度	11 (40.7)	12 (42.9)	15 (44.1)	14 (40.0)	22 (42.3)	23 (34.8)	21 (39.6)	23 (34.3)
中等度	14 (51.9)	10 (35.7)	13 (38.2)	15 (42.9)	15 (28.8)	21 (31.8)	21 (39.6)	26 (38.8)
重度	1 (3.7)	2 (7.1)	3 (8.8)	1 (2.9)	3 (5.8)	5 (7.6)	4 (7.5)	6 (9.0)
注入部位反応に該当する TEAE	11 (40.7)	9 (32.1)	10 (29.4)	11 (31.4)	9 (17.3)	10 (15.2)	17 (32.1)	19 (28.4)
治験薬の投与中止に至った TEAE	2 (7.4)	1 (3.6)	0	1 (2.9)	1 (1.9)	3 (4.5)	2 (3.8)	4 (6.0)
治験薬の投与中断に至った TEAE	6 (22.2)	3 (10.7)	6 (17.6)	5 (14.3)	7 (13.5)	6 (9.1)	8 (15.1)	10 (14.9)
試験中止に至った TEAE	1 (3.7)	0	0	1 (2.9)	1 (1.9)	2 (3.0)	1 (1.9)	3 (4.5)
死亡に至った TEAE	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)
拒絶反応	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
移植片機能損失（腎移植）	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE = treatment emergent adverse event.
a) 非盲検投与期間全体は、非盲検投与期間に組み入れられた被験者のみを対象とし、無作為化投与期間に発現した有害事象は含まれない。
b) 全試験期間はペグセタコプランを初回投与してからの累積被験者数を示す。

注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントした。治験薬と関連ありと判断された TEAE は治験薬との因果関係が「Definitely Related」及び「Possibly Related」と判断された TEAE と定義し、因果関係が未記載及び不明の場合も「関連あり」として取り扱った。拒絶反応及び移植片機能損失は腎移植後の被験者のみを対象として例数及び割合を算出した。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Post Hoc Table 24.1.

2.7.4.5.1.1.2 有害事象

2.7.4.5.1.1.2.1 青年期被験者におけるペグセタコプラン投与とプラセボ投与の比較

無作為化投与期間に青年期被験者では、有害事象の発現割合がプラセボ群（96.3%、26/27 例）と比較してペグセタコプラン群（85.7%、24/28 例）で低かった（表 2.7.4-24）。注目すべきこととして、青年期被験者の発熱の有害事象発現割合は、ペグセタコプラン群（25.0%）とプラセボ群（25.9%）で同程度であった。その他のほとんどの有害事象の発現割合も、青年期被験者ではプラセボ群と比較してペグセタコプラン群で同程度又は低かった。

2.7.4.5.1.1.2.2 ペグセタコプラン投与の青年期被験者と成人被験者の比較

無作為化投与期間の有害事象の発現数は、ペグセタコプランの投与を受けた青年期被験者（248 件）では成人被験者（151 件）よりも多かったものの、有害事象の発現割合は同程度であった（いずれも 85.7%）（表 2.7.4-24）。全投与期間の有害事象の発現割合も年齢グループ間で同程度であった（青年期 86.8%、成人 82.1%）。特定の SOC（一般・全身障害および投与部位の状態、胃腸障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、皮膚および皮下組織障害、眼障害）及び一部の特定の PT（発熱、上咽頭炎、嘔吐、悪心、腹痛、咳嗽、口腔咽頭痛、そう痒症、頭痛）の有害事象は、成人被験者と比較して青年期被験者で多く認められた。注入部位反応に該当する有害事象の発現割合はいずれの年齢グループでも低かった。

表 2.7.4-24 ペグセタコプランの投与を受けた被験者の 2 例以上に認められた年齢グループ別の有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

SOC PT	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間＋非盲検投与期間）[b]	
	青年期（12～17 歳）		成人（18 歳以上）		青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）	青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
	(N = 27)	(N = 28)	(N = 34)	(N = 35)	(N = 52)	(N = 66)	(N = 53)	(N = 67)
全ての TEAE、例数（%）件数	26 (96.3) 170	24 (85.7) 248	31 (91.2) 221	30 (85.7) 151	40 (76.9) 393	49 (74.2) 201	46 (86.8) 641	55 (82.1) 352
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (70.4)	16 (57.1)	15 (44.1)	16 (45.7)	21 (40.4)	13 (19.7)	30 (56.6)	24 (35.8)
発熱	7 (25.9)	7 (25.0)	0	5 (14.3)	8 (15.4)	2 (3.0)	13 (24.5)	7 (10.4)
注射部位腫脹	4 (14.8)	2 (7.1)	3 (8.8)	0	3 (5.8)	2 (3.0)	4 (7.5)	2 (3.0)
疲労	0	2 (7.1)	1 (2.9)	2 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.5)	3 (5.7)	3 (4.5)
末梢性浮腫	3 (11.1)	2 (7.1)	0	1 (2.9)	2 (3.8)	1 (1.5)	4 (7.5)	1 (1.5)
注射部位そう痒感	0	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (1.9)	1 (1.5)	2 (3.8)	3 (4.5)
注入部位紅斑	0	2 (7.1)	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (1.9)	0	3 (5.7)	2 (3.0)
注入部位腫脹	1 (3.7)	0	0	0	2 (3.8)	2 (3.0)	2 (3.8)	2 (3.0)
注入部位そう痒感	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)	2 (3.8)	1 (1.5)	3 (5.7)	1 (1.5)
浮腫	1 (3.7)	2 (7.1)	4 (11.8)	1 (2.9)	0	2 (3.0)	2 (3.8)	2 (3.0)
注入部位疼痛	2 (7.4)	1 (3.6)	2 (5.9)	0	2 (3.8)	0	3 (5.7)	0
倦怠感	1 (3.7)	2 (7.1)	0	0	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0
注入部位反応	0	1 (3.6)	2 (5.9)	0	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0
注射部位疼痛	3 (11.1)	2 (7.1)	2 (5.9)	0	0	0	2 (3.8)	0
ワクチン接種部位疼痛	0	2 (7.1)	0	0	0	0	2 (3.8)	0
感染症および寄生虫症	14 (51.9)	13 (46.4)	15 (44.1)	22 (62.9)	23 (44.2)	21 (31.8)	27 (50.9)	33 (49.3)
上咽頭炎	4 (14.8)	7 (25.0)	3 (8.8)	4 (11.4)	7 (13.5)	3 (4.5)	9 (17.0)	5 (7.5)
インフルエンザ	1 (3.7)	3 (10.7)	2 (5.9)	4 (11.4)	2 (3.8)	3 (4.5)	5 (9.4)	6 (9.0)
上気道感染	3 (11.1)	0	2 (5.9)	4 (11.4)	3 (5.8)	2 (3.0)	3 (5.7)	6 (9.0)
COVID-19	1 (3.7)	1 (3.6)	3 (8.8)	1 (2.9)	2 (3.8)	2 (3.0)	3 (5.7)	3 (4.5)
鼻炎	1 (3.7)	0	0	0	2 (3.8)	2 (3.0)	2 (3.8)	2 (3.0)

SOC PT	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間＋非盲検投与期間）[b]	
	青年期（12～17 歳）		成人（18 歳以上）		青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）	青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
	(N = 27)	(N = 28)	(N = 34)	(N = 35)	(N = 52)	(N = 66)	(N = 53)	(N = 67)
耳感染	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)	1 (1.9)	1 (1.5)	2 (3.8)	2 (3.0)
胃腸炎	2 (7.4)	0	1 (2.9)	2 (5.7)	2 (3.8)	0	2 (3.8)	2 (3.0)
口腔ヘルペス	1 (3.7)	0	0	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
胃腸障害	7 (25.9)	12 (42.9)	11 (32.4)	7 (20.0)	17 (32.7)	12 (18.2)	22 (41.5)	16 (23.9)
下痢	2 (7.4)	1 (3.6)	5 (14.7)	1 (2.9)	7 (13.5)	6 (9.1)	7 (13.2)	7 (10.4)
嘔吐	4 (14.8)	4 (14.3)	5 (14.7)	1 (2.9)	8 (15.4)	1 (1.5)	11 (20.8)	1 (1.5)
悪心	2 (7.4)	4 (14.3)	2 (5.9)	2 (5.7)	6 (11.5)	2 (3.0)	7 (13.2)	4 (6.0)
腹痛	1 (3.7)	4 (14.3)	3 (8.8)	0	4 (7.7)	1 (1.5)	7 (13.2)	1 (1.5)
上腹部痛	2 (7.4)	2 (7.1)	0	1 (2.9)	2 (3.8)	0	4 (7.5)	1 (1.5)
消化不良	0	1 (3.6)	0	2 (5.7)	1 (1.9)	0	2 (3.8)	2 (3.0)
便秘	0	0	2 (5.9)	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (14.8)	7 (25.0)	5 (14.7)	5 (14.3)	9 (17.3)	7 (10.6)	14 (26.4)	10 (14.9)
咳嗽	1 (3.7)	5 (17.9)	0	1 (2.9)	2 (3.8)	3 (4.5)	7 (13.2)	3 (4.5)
口腔咽頭痛	0	3 (10.7)	3 (8.8)	0	5 (9.6)	0	7 (13.2)	0
鼻漏	0	2 (7.1)	2 (5.9)	1 (2.9)	0	1 (1.5)	2 (3.8)	2 (3.0)
アレルギー性鼻炎	1 (3.7)	0	0	0	2 (3.8)	1 (1.5)	2 (3.8)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (18.5)	7 (25.0)	5 (14.7)	5 (14.3)	13 (25.0)	9 (13.6)	18 (34.0)	13 (19.4)
そう痒症	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)	6 (11.5)	1 (1.5)	6 (11.3)	2 (3.0)
皮膚乾燥	1 (3.7)	0	0	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
眼障害	5 (18.5)	5 (17.9)	2 (5.9)	3 (8.6)	4 (7.7)	1 (1.5)	8 (15.1)	4 (6.0)
視力障害	1 (3.7)	1 (3.6)	0	1 (2.9)	1 (1.9)	0	2 (3.8)	1 (1.5)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
神経系障害	8 (29.6)	5 (17.9)	6 (17.6)	5 (14.3)	10 (19.2)	7 (10.6)	12 (22.6)	10 (14.9)
頭痛	7 (25.9)	5 (17.9)	4 (11.8)	3 (8.6)	7 (13.5)	4 (6.1)	11 (20.8)	6 (9.0)
浮動性めまい	3 (11.1)	0	3 (8.8)	0	2 (3.8)	1 (1.5)	2 (3.8)	1 (1.5)

SOC PT	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間＋非盲検投与期間）[b]	
	青年期（12～17 歳）		成人（18 歳以上）		青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）	青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
	(N = 27)	(N = 28)	(N = 34)	(N = 35)	(N = 52)	(N = 66)	(N = 53)	(N = 67)
傷害、中毒および処置合併症	4 (14.8)	4 (14.3)	3 (8.8)	3 (8.6)	3 (5.8)	6 (9.1)	6 (11.3)	8 (11.9)
挫傷	1 (3.7)	2 (7.1)	0	2 (5.7)	0	1 (1.5)	2 (3.8)	3 (4.5)
代謝および栄養障害	2 (7.4)	4 (14.3)	8 (23.5)	9 (25.7)	8 (15.4)	4 (6.1)	11 (20.8)	12 (17.9)
ビタミン D 欠乏	0	2 (7.1)	0	0	2 (3.8)	1 (1.5)	4 (7.5)	1 (1.5)
代謝性アシドーシス	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (5.8)	0	3 (5.7)	1 (1.5)
脱水	0	0	0	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
低カリウム血症	0	2 (7.1)	1 (2.9)	0	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (14.8)	4 (14.3)	5 (14.7)	4 (11.4)	5 (9.6)	6 (9.1)	7 (13.2)	10 (14.9)
背部痛	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (3.8)	0	2 (3.8)	1 (1.5)
関節痛	1 (3.7)	2 (7.1)	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.8)	1 (1.5)
関節滲出液	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0
四肢痛	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0
耳および迷路障害	1 (3.7)	3 (10.7)	1 (2.9)	0	2 (3.8)	1 (1.5)	4 (7.5)	1 (1.5)
耳痛	0	2 (7.1)	0	0	2 (3.8)	0	3 (5.7)	0
臨床検査	6 (22.2)	2 (7.1)	5 (14.7)	6 (17.1)	6 (11.5)	5 (7.6)	8 (15.1)	9 (13.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (7.4)	1 (3.6)	0	2 (5.7)	1 (1.9)	2 (3.0)	2 (3.8)	3 (4.5)
SARS-CoV-2 検査陽性	1 (3.7)	1 (3.6)	0	0	1 (1.9)	1 (1.5)	2 (3.8)	1 (1.5)
腎および尿路障害	5 (18.5)	3 (10.7)	7 (20.6)	5 (14.3)	6 (11.5)	10 (15.2)	8 (15.1)	13 (19.4)
急性腎障害	2 (7.4)	2 (7.1)	0	2 (5.7)	3 (5.8)	4 (6.1)	4 (7.5)	6 (9.0)
腎機能障害	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)	1 (1.9)	3 (4.5)	2 (3.8)	3 (4.5)
血管障害	2 (7.4)	3 (10.7)	3 (8.8)	4 (11.4)	5 (9.6)	7 (10.6)	7 (13.2)	11 (16.4)
高血圧	2 (7.4)	3 (10.7)	3 (8.8)	1 (2.9)	3 (5.8)	5 (7.6)	5 (9.4)	6 (9.0)
血液およびリンパ系障害	2 (7.4)	2 (7.1)	5 (14.7)	3 (8.6)	5 (9.6)	9 (13.6)	7 (13.2)	10 (14.9)
貧血	1 (3.7)	0	3 (8.8)	0	4 (7.7)	5 (7.6)	4 (7.5)	5 (7.5)

COVID-19 = coronavirus disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.

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

b) 全試験期間はペグセタコプランを初回投与してからの累積被験者数を示す。

注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: Study APL2-C3G-310 52 Week CSR Post Hoc Table 25.1.

2.7.4.5.1.1.2.3 APL2-201 試験の青年期被験者

APL2-201 試験の青年期被験者で認められた有害事象は、APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験で認められた有害事象と同様であった。APL2-201 試験では、青年期被験者 3 例中 2 例に PT が悪心、嘔吐、下痢、及び上気道感染の有害事象が認められた。青年期被験者全 3 例に認められた有害事象の SOC は以下のとおりであった。

- 「一般・全身障害および投与部位の状態」（PT が発熱、疲労、疼痛、注射部位出血、医療機器関連損傷、及び注射部位発疹の有害事象）
- 「感染症および寄生虫症」（PT が上気道感染、副鼻腔炎、尿路感染、咽頭炎、皮下組織膿瘍、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎の有害事象）

2.7.4.5.1.1.3 重篤な有害事象

2.7.4.5.1.1.3.1 青年期被験者におけるペグセタコプラン投与とプラセボ投与の比較

青年期被験者では、重篤な有害事象が認められた被験者数（ペグセタコプラン投与 3 例、プラセボ投与 3 例、以下同順）が同じで、重篤な有害事象の発現件数（4 件、6 件）が同程度であった（表 2.7.4-25）。

2.7.4.5.1.1.3.2 ペグセタコプラン投与の青年期被験者と成人被験者の比較

全投与期間にペグセタコプラン投与の青年期被験者及び成人被験者で重篤な有害事象が認められた被験者数（それぞれ 6 例、8 例）及び重篤な有害事象の発現件数（それぞれ 17 件、14 件）は同程度であり、年齢グループ間で注目すべき違いはなかった（表 2.7.4-25）。ペグセタコプラン投与の青年期被験者の 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱、急性腎障害、及び脱水（各 3.8%、2 例）であった。

表 2.7.4-25 年齢グループ別の重篤な有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

SOC / PT	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間＋非盲検投与期間）[b]	
	青年期（12～17 歳）		成人（18 歳以上）		青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）	青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
	(N = 27)	(N = 28)	(N = 34)	(N = 35)	(N = 52)	(N = 66)	(N = 53)	(N = 67)
全ての TEAE、例数（%）件数	3 (11.1) 6	3 (10.7) 4	3 (8.8) 4	3 (8.6) 5	4 (7.7) 13	6 (9.1) 9	6 (11.3) 17	8 (11.9) 14
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0
発熱	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0
感染症および寄生虫症	1 (3.7)	1 (3.6)	0	2 (5.7)	2 (3.8)	3 (4.5)	2 (3.8)	5 (7.5)
COVID-19 肺炎	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
帯状疱疹性髄膜脳炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
インフルエンザ	0	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
肺炎	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
シャント感染	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
ウイルス感染	1 (3.7)	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	2 (7.4)	1 (3.6)	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (3.8)	2 (3.0)	2 (3.8)	2 (3.0)
急性腎障害	2 (7.4)	1 (3.6)	0	0	2 (3.8)	1 (1.5)	2 (3.8)	1 (1.5)
末期腎疾患	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
ネフローゼ症候群	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
蛋白尿	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
尿細管間質性腎炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0
血管障害	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.9)	1 (1.5)
高血圧	0	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
高血圧切迫症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
臨床検査	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間＋非盲検投与期間）[b]	
	青年期（12～17 歳）		成人（18 歳以上）		青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）	青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
	(N = 27)	(N = 28)	(N = 34)	(N = 35)	(N = 52)	(N = 66)	(N = 53)	(N = 67)
血中クレアチニン増加	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0
自然流産	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)
呼吸不全	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)
胃腸障害	0	0	1 (2.9)	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
腹痛	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
下痢	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
嘔吐	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
脱水	0	0	0	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.7)	0	0	0	1 (1.9)	2 (3.0)	1 (1.9)	2 (3.0)
妊娠時の母体の曝露	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0
処置後血腫	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
シャント機能不全	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
シャント血栓症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)

COVID-19 = coronavirus disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.
a) 非盲検投与期間全体は、非盲検投与期間に組み入れられた被験者のみを対象とし、無作為化投与期間に発現した有害事象は含まれない。
b) 全試験期間はペグセタコプランを初回投与してからの累積被験者数を示す。
注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Post Hoc Table 26.1.

2.7.4.5.1.1.3.3 APL2-201 試験の青年期被験者

APL2-201 試験の青年期被験者 3 例に重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.4 重症度別の有害事象

2.7.4.5.1.1.4.1 青年期被験者におけるペグセタコプラン投与とプラセボ投与の比較

無作為化投与期間に、青年期被験者では重度の有害事象の発現割合がペグセタコプラン投与（7.1%、2/28 例）とプラセボ投与（3.7%、1/27 例）で同程度であった（表 2.7.4-26）。ペグセタコプラン投与の青年期被験者 2 例に重度の有害事象が 4 件（発熱、インフルエンザ、腎機能障害、急性腎障害）認められた。

2.7.4.5.1.1.4.2 ペグセタコプラン投与の青年期被験者と成人被験者の比較

全試験期間に、重度の有害事象の発現割合はペグセタコプランを投与された青年期被験者（7.5%）と成人被験者（9.0%）で同程度であった（表 2.7.4-26）。重度の有害事象のほとんどは各 1 例に認められ、青年期被験者の 2 例以上に認められた重度の有害事象は、発熱及び脱水（各 3.8%、2 例）であった。

表 2.7.4-26 年齢グループ別及び重症度別の有害事象及び重度の有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間＋非盲検投与期間）[b]	
	青年期（12～17 歳）		成人（18 歳以上）		青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）	青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
	(N = 27)	(N = 28)	(N = 34)	(N = 35)	(N = 52)	(N = 66)	(N = 53)	(N = 67)
全ての TEAE、例数（%）	26 (96.3)	24 (85.7)	31 (91.2)	30 (85.7)	40 (76.9)	49 (74.2)	46 (86.8)	55 (82.1)
軽度	11 (40.7)	12 (42.9)	15 (44.1)	14 (40.0)	22 (42.3)	23 (34.8)	21 (39.6)	23 (34.3)
中等度	14 (51.9)	10 (35.7)	13 (38.2)	15 (42.9)	15 (28.8)	21 (31.8)	21 (39.6)	26 (38.8)
重度	1 (3.7)	2 (7.1)	3 (8.8)	1 (2.9)	3 (5.8)	5 (7.6)	4 (7.5)	6 (9.0)
SOC PT（重症度が重度）								
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.6)	1 (2.9)	0	1 (1.9)	1 (1.5)	2 (3.8)	1 (1.5)
発熱	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.9)	1 (1.5)	2 (3.8)	1 (1.5)
浮腫	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)	1 (1.9)	2 (3.0)	1 (1.9)	3 (4.5)
COVID-19 肺炎	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)
帯状疱疹性髄膜脳炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
インフルエンザ	0	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	1 (3.7)	1 (3.6)	0	0	1 (1.9)	3 (4.5)	1 (1.9)	3 (4.5)
急性腎障害	1 (3.7)	1 (3.6)	0	0	1 (1.9)	1 (1.5)	1 (1.9)	1 (1.5)
末期腎疾患	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
腎不全	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
腎機能障害	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.9)	1 (1.5)
胃腸障害	0	0	2 (5.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
下痢	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0

	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間＋非盲検投与期間）[b]	
	青年期（12～17 歳）		成人（18 歳以上）		青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）	青年期（12～17 歳）	成人（18 歳以上）
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
	(N = 27)	(N = 28)	(N = 34)	(N = 35)	(N = 52)	(N = 66)	(N = 53)	(N = 67)
胃潰瘍	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)
呼吸不全	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
脱水	0	0	0	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
シャント機能不全	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)

COVID-19 = coronavirus disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.
a) 非盲検投与期間全体は、非盲検投与期間に組み入れられた被験者のみを対象とし、無作為化投与期間に発現した有害事象は含まれない。
b) 全試験期間はペグセタコプランを初回投与してからの累積被験者数を示す。
注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Post Hoc Table 27.1 and Post Hoc Table 24.1.

2.7.4.5.1.1.4.3 APL2-201 試験の青年期被験者

APL2-201 試験では、青年期被験者 3 例に認められた有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

2.7.4.5.1.2 腎移植の有無別の有害事象

腎移植後に再発した被験者は、APL2-C3G-204 試験（13 例）、APL2-C3G-310 試験（9 例）、及び APL2-C3G-314 試験（データカットオフ日時点で 3 例）に組み入れられた。APL2-C3G-204 試験の被験者は全て腎移植後に再発した被験者であり、その安全性データについては 2.7.4.2 項及び 2.7.4.3 項に示した。APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験には、自然腎で罹患又は腎移植後に疾患再発した被験者が組み入れられ、その安全性データについては合わせて 2.7.4.2 項及び 2.7.4.3 項に示した。本項では、APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験について、腎移植の有無別に安全性データを示し、APL2-C3G-310 試験、APL2-C3G-204 試験、及び APL2-C3G-314 試験に組み入れられた、腎移植後に疾患再発した被験者における安全性を要約する。

腎移植の有無別の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を、Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.24 及び Post Hoc Table 14.5.25 に示した。

2.7.4.5.1.2.1 有害事象の概要

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間に、腎移植後に疾患再発した全ての被験者で有害事象が認められたが、ペグセタコプラン群では重症度が重度又は重篤な有害事象、あるいは治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-27）。腎移植後に疾患再発した被験者で認められたペグセタコプランの安全性プロファイルは、全体集団で認められた安全性プロファイルと概ね同じであり、予想されたとおり、SOC が「腎および尿路障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象がより多く認められた。

APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間に、ほとんどの有害事象カテゴリーの発現割合は、ペグセタコプラン群では自然腎で罹患した被験者と比較して腎移植後に疾患再発した被験者で同程度又は低かった（表 2.7.4-27）。全試験期間でも同様の傾向が認められた。

表 2.7.4-27 腎移植の有無別の有害事象の概要（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間＋非盲検投与期間）[b]	
	腎移植なし		腎移植後		腎移植なし	腎移植後	腎移植なし	腎移植後
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
例数（%）	(N = 57)	(N = 58)	(N = 4)	(N = 5)	(N = 109)	(N = 9)	(N = 111)	(N = 9)
全ての TEAE	53 (93.0)	49 (84.5)	4 (100)	5 (100)	82 (75.2)	7 (77.8)	93 (83.8)	8 (88.9)
治験薬と関連ありと判断された TEAE	24 (42.1)	26 (44.8)	2 (50.0)	1 (20.0)	27 (24.8)	2 (22.2)	47 (42.3)	2 (22.2)
注入手技と関連ありと判断された TEAE	20 (35.1)	20 (34.5)	0	1 (20.0)	18 (16.5)	0	35 (31.5)	1 (11.1)
重篤な TEAE	4 (7.0)	6 (10.3)	2 (50.0)	0	7 (6.4)	3 (33.3)	11 (9.9)	3 (33.3)
重症度別の TEAE								
軽度	25 (43.9)	24 (41.4)	1 (25.0)	2 (40.0)	42 (38.5)	3 (33.3)	41 (36.9)	3 (33.3)
中等度	25 (43.9)	22 (37.9)	2 (50.0)	3 (60.0)	34 (31.2)	2 (22.2)	44 (39.6)	3 (33.3)
重度	3 (5.3)	3 (5.2)	1 (25.0)	0	6 (5.5)	2 (22.2)	8 (7.2)	2 (22.2)
注入部位反応に該当する TEAE	21 (36.8)	19 (32.8)	0	1 (20.0)	18 (16.5)	1 (11.1)	34 (30.6)	2 (22.2)
治験薬の投与中止に至った TEAE	2 (3.5)	2 (3.4)	0	0	2 (1.8)	2 (22.2)	4 (3.6)	2 (22.2)
治験薬の投与中断に至った TEAE	11 (19.3)	7 (12.1)	1 (25.0)	1 (20.0)	13 (11.9)	0	17 (15.3)	1 (11.1)
試験中止に至った TEAE	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	1 (0.9)	2 (22.2)	2 (1.8)	2 (22.2)
死亡に至った TEAE	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.9)	0
拒絶反応	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
移植片機能損失（腎移植）	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE = treatment emergent adverse event.

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

b) 全試験期間はペグセタコプランを初回投与してからの累積被験者数を示す。

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

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Post Hoc Table 28.1.

2.7.4.5.1.2.2 有害事象

腎移植後に疾患再発したペグセタコプラン群の被験者では、無作為化投与期間に PT 別で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。全試験期間で PT 別に 2 例以上認められた有害事象は 6 事象（インフルエンザ、肺炎、粘膜の炎症、急性腎障害、腎機能障害、高血圧）であった（表 2.7.4-28）。

APL2-C3G-310 試験又は APL2-C3G-314 試験で、腎移植後に疾患再発した被験者に、臨床的に重要な有害事象として評価した発熱の有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.2.2.1 APL2-C3G-204 試験との比較

APL2-C3G-204 試験、APL2-C3G-310 試験、及び APL2-C3G-314 試験の腎移植後に疾患再発した被験者は拒絶反応予防のための免疫抑制療法を受けており、多くの被験者で認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であった。SOC が「感染症および寄生虫症」の発現割合は、APL2-C3G-204 試験で 69.2%（9/13 例）であり、APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から APL2-C3G-314 試験までの全期間で 55.6%（腎移植後に疾患再発した全被験者の 5/9 例）であった。

腎移植後に疾患再発した被験者でよくみられた有害事象は、以下のとおりであった。

- 急性腎障害の発現割合は、APL2-C3G-204 試験で 30.8%（4/13 例）であり、APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から APL2-C3G-314 試験までの全期間で 22.2%（腎移植後に疾患再発した全被験者の 2/9 例）であった。
- 貧血及び COVID-19 の発現割合は、APL2-C3G-204 試験で各 23.1%（3/13 例）であり、APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から APL2-C3G-314 試験までの全期間では、鉄欠乏性貧血が 11.1%（腎移植後に疾患再発した全被験者の 1/9 例）に認められ、COVID-19 は認められなかった。APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランの初回投与から APL2-C3G-314 試験までの全期間で、腎移植後に疾患再発した被験者では、インフルエンザ、肺炎、粘膜の炎症、急性腎障害、及び腎機能障害の発現割合が各 22.2%（2/9 例）であった。

APL2-C3G-204 試験 Part A で、発熱の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-28 無作為化投与期間に腎移植後の被験者 1 例以上又は非盲検投与期間で腎移植後の被験者 2 例以上に認められた腎移植の有無別の有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

SOC PT	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間＋非盲検投与期間）[b]	
	腎移植なし		腎移植後		腎移植なし	腎移植後	腎移植なし	腎移植後
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
	(N = 57)	(N = 58)	(N = 4)	(N = 5)	(N = 109)	(N = 9)	(N = 111)	(N = 9)
全ての TEAE、例数（%）件数	53 (93.0) 368	49 (84.5) 371	4 (100) 23	5 (100) 28	82 (75.2) 550	7 (77.8) 44	93 (83.8) 921	8 (88.9) 72
感染症および寄生虫症	28 (49.1)	32 (55.2)	1 (25.0)	3 (60.0)	39 (35.8)	5 (55.6)	55 (49.5)	5 (55.6)
上咽頭炎	6 (10.5)	10 (17.2)	1 (25.0)	1 (20.0)	9 (8.3)	1 (11.1)	13 (11.7)	1 (11.1)
インフルエンザ	3 (5.3)	6 (10.3)	0	1 (20.0)	3 (2.8)	2 (22.2)	9 (8.1)	2 (22.2)
肺炎	2 (3.5)	1 (1.7)	0	0	0	2 (22.2)	1 (0.9)	2 (22.2)
ウイルス感染	2 (3.5)	1 (1.7)	0	1 (20.0)	1 (0.9)	0	2 (1.8)	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (56.1)	31 (53.4)	2 (50.0)	1 (20.0)	31 (28.4)	3 (33.3)	50 (45.0)	4 (44.4)
疲労	1 (1.8)	3 (5.2)	0	1 (20.0)	3 (2.8)	0	5 (4.5)	1 (11.1)
注射部位紅斑	1 (1.8)	1 (1.7)	0	1 (20.0)	3 (2.8)	0	4 (3.6)	1 (11.1)
粘膜の炎症	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)
冷感	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
ワクチン接種部位結節	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
胃腸障害	16 (28.1)	18 (31.0)	2 (50.0)	1 (20.0)	26 (23.9)	3 (33.3)	35 (31.5)	3 (33.3)
上腹部痛	2 (3.5)	2 (3.4)	0	1 (20.0)	2 (1.8)	0	4 (3.6)	1 (11.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.9)	1 (11.1)	1 (0.9)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	10 (17.5)	11 (19.0)	0	1 (20.0)	22 (20.2)	0	30 (27.0)	1 (11.1)
酒さ	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
代謝および栄養障害	9 (15.8)	10 (17.2)	1 (25.0)	3 (60.0)	11 (10.1)	1 (11.1)	19 (17.1)	4 (44.4)
ビタミン D 欠乏	0	1 (1.7)	0	1 (20.0)	3 (2.8)	0	4 (3.6)	1 (11.1)
脂質異常症	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
高カルシウム血症	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
低リン血症	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	14 (24.6)	9 (15.5)	0	1 (20.0)	16 (14.7)	1 (11.1)	20 (18.0)	2 (22.2)

SOC	無作為化投与期間				非盲検投与期間全体[a]		全試験期間（無作為化投与期間＋非盲検投与期間）[b]	
	腎移植なし		腎移植後		腎移植なし	腎移植後	腎移植なし	腎移植後
	プラセボ群	ペグセタコプラン群	プラセボ群	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン群		ペグセタコプラン群	
PT	(N = 57)	(N = 58)	(N = 4)	(N = 5)	(N = 109)	(N = 9)	(N = 111)	(N = 9)
頭痛	11 (19.3)	7 (12.1)	0	1 (20.0)	11 (10.1)	0	16 (14.4)	1 (11.1)
腎および尿路障害	9 (15.8)	6 (10.3)	3 (75.0)	2 (40.0)	13 (11.9)	3 (33.3)	17 (15.3)	4 (44.4)
急性腎障害	2 (3.5)	3 (5.2)	0	1 (20.0)	6 (5.5)	1 (11.1)	8 (7.2)	2 (22.2)
腎機能障害	0	1 (1.7)	0	1 (20.0)	2 (1.8)	2 (22.2)	3 (2.7)	2 (22.2)
血管障害	4 (7.0)	6 (10.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	10 (9.2)	2 (22.2)	15 (13.5)	3 (33.3)
高血圧	4 (7.0)	4 (6.9)	1 (25.0)	0	6 (5.5)	2 (22.2)	9 (8.1)	2 (22.2)
低血圧	0	1 (1.7)	0	1 (20.0)	3 (2.8)	0	4 (3.6)	1 (11.1)
血液およびリンパ系障害	6 (10.5)	4 (6.9)	1 (25.0)	1 (20.0)	13 (11.9)	1 (11.1)	15 (13.5)	2 (22.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
臨床検査	10 (17.5)	6 (10.3)	1 (25.0)	2 (40.0)	10 (9.2)	1 (11.1)	15 (13.5)	2 (22.2)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
体重減少	1 (1.8)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	9 (15.8)	7 (12.1)	0	1 (20.0)	10 (9.2)	1 (11.1)	15 (13.5)	2 (22.2)
筋肉痛	1 (1.8)	1 (1.7)	0	1 (20.0)	1 (0.9)	0	2 (1.8)	1 (11.1)
心臓障害	0	1 (1.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (0.9)	0	2 (1.8)	1 (11.1)
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.

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

b) 全試験期間はペグセタコプランを初回投与してからの累積被験者数を示す。

注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Post Hoc Table 29.1.

2.7.4.5.1.2.3 重篤な有害事象

APL2-C3G-310 試験の非盲検投与期間では、ペグセタコプランの投与を受けた被験者のうち、腎移植後に疾患再発した 3 例に重篤な有害事象が 4 件認められた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Post Hoc Table 14.5.2）。1 例に認められた重篤な有害事象である帯状疱疹性髄膜脳炎について詳細を 2.7.4.2.1.6.1 項に示した。無作為化投与期間のプラセボ群では、腎移植後に疾患再発した 4 例中 2 例に重篤な有害事象が 2 件（蛋白尿、尿細管間質性腎炎）認められた（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.20）。APL2-C3G-314 試験では、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、腎移植後に疾患再発しペグセタコプランの投与を受けた被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.2.3.1 APL2-C3G-204 試験との比較

APL2-C3G-204 試験では、重篤な有害事象が Part A で 13 例中 6 例（46.2%）に認められた（表 2.7.4-13）。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性腎障害（3 例、23.1%）及び中毒性腎症（2 例、15.4%）であった。治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係を関連ありと判断された重篤な有害事象は、急性腎障害（2 例）、中毒性腎症、肺炎、好中球減少症、及び下痢（各 1 例）であった。その他の重篤な有害事象は、治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係は関連なしと判断された（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Listing 16.2.7.2）。

2.7.4.5.1.2.4 重症度別の有害事象

APL2-C3G-310 試験及び APL2-C3G-314 試験で、腎移植後に疾患再発した被験者に認められたほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であった。無作為化投与期間に、重度の有害事象（浮腫）がプラセボ群の 1 例に認められた（Study APL2-C3G-310 Week 26 CSR Post Hoc Table 14.5.22）。非盲検投与期間には、腎移植後に疾患再発した 9 例中 2 例（22.2%）に重度の有害事象が 5 件認められ、1 例に帯状疱疹性髄膜脳炎（重篤な有害事象）及び急性腎障害が各 1 件、もう 1 例に腎機能障害 2 件（そのうち 1 件が重篤な有害事象）及び肺炎 1 件が認められた（Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Listing 16.2.7.1a、Post Hoc Table 14.5.4）。APL2-C3G-314 試験では、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、腎移植後に疾患再発した被験者に重度の有害事象は認められなかった（Study APL2-C3G-314 Interim CSR Post Hoc Table 14.5.9）。

2.7.4.5.1.2.4.1 APL2-C3G-204 試験との比較

APL2-C3G-204 試験で重症度が重度の有害事象の発現割合は 30.8%（4/13 例）であった（Study APL2-C3G-204 Week 52 CSR Table 14.1.35.2）。PT 別で 2 例以上に認められた重度の有害事象はなかった。

2.7.4.5.1.3 腎機能障害を対象とした第 1 相試験

APL2-CP-PV-205 試験では、腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満）を有する被験者コホート（8 例）、及びマッチする健康被験者の対照コホート（8 例）を対象に、ペグセタコプラン 270 mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価した。試験期間中、死

亡、重篤な有害事象、及び重度の有害事象は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、対照コホートと比較して腎機能障害被験者コホートで高くはなかった。

本試験の詳細については、Study APL2-CP-PV-205 CSR に示した。

2.7.4.5.2 外因性要因

ペグセタコプランの投与に関して外因性要因についての評価はしていない。アルコール乱用又は依存については、治験責任医師の意見を踏まえて、除外基準に設定した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ペグセタコプランは、評価済みのチトクローム P450（CYP）アイソフォーム（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）の基質である薬剤の代謝を阻害する可能性が低いことが示されている。また、評価済みの CYP アイソフォーム（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の基質である薬剤の代謝を誘導する可能性も低いことが示唆された。

ペグセタコプランが、ヒトの薬剤トランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3、有機カチオントランスポーター2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、P 糖タンパク質、並びに乳癌耐性タンパク質の基質及び／又は阻害薬として作用する可能性を評価した結果、ペグセタコプランはこれらの薬物輸送系の基質及び阻害薬ではなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦におけるペグセタコプランの使用に関するデータは不十分であり、現時点で重大な先天性疾患、流産、又は母体や胎児に有害な結果をもたらすリスクを完全に把握することは不可能であった。そのため、一般的な予防措置として、現時点では妊婦がペグセタコプランを服用するべきではない。妊娠可能な女性は、ペグセタコプランの投与中及び最終投与後少なくとも 8 週間は、有効な避妊方法を使用するべきである。妊娠関連のペグセタコプランの曝露情報については最新の定期的安全性最新報告を参照するよう推奨する。

動物を対象とした生殖試験で、ペグセタコプランはラット、ウサギ及びサルの胚・胎児発生に影響を及ぼさなかったが、28 mg/kg/日を皮下投与した結果（ヒトの定常状態の C_{max} の 2.9 倍）、サルの流産及び死産の増加との関連が認められた。ペグセタコプランは、1%未満の血清中濃度で授乳中のサルの乳汁中から検出可能であったが、授乳を受ける幼若サルの血清中では検出できなかった。

ペグセタコプランがヒト乳汁中に分泌されるか、又は乳幼児に吸収されて有害となる可能性があるかは不明である。乳汁の分泌に対するペグセタコプランの影響に関するデータはない。ヒト乳汁中に分泌される薬剤は多く、授乳を受ける乳児で重篤な副作用が発現する可能性があるため、ペグセタコプランの投与中及び最終投与後 40 日間は授乳を中止するべきである。

2.7.4.5.5　過量投与

ヒトを対象とした臨床試験で、ペグセタコプランの過量投与は認められていない。市販後（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）に、意図しない非重篤な過量投与が 2 件報告されている。

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

2.7.4.5.6　薬物乱用

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

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6　市販後のデータ

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

定期的安全性最新報告（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4-29 全試験期間で治験薬と関連ありと判断された有害事象（APL2-C3G-310 試験、安全性解析対象集団）

	無作為化投与期間	非盲検投与期間			全試験期間
	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン継続群	プラセボからペグセタコプランへの切替群	合計	全体
SOC	(N = 63)	(N = 61)	(N = 57)	(N = 118)	(N = 120)
PT	例数（%）件数				
治験薬と関連ありと判断された全ての TEAE	27 (42.9) 128	10 (16.4) 65	19 (33.3) 183	29 (24.6) 248	49 (40.8) 376
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (31.7)	5 (8.2)	9 (15.8)	14 (11.9)	30 (25.0)
注射部位そう痒感	3 (4.8)	0	2 (3.5)	2 (1.7)	5 (4.2)
注入部位そう痒感	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.5)	3 (2.5)	4 (3.3)
注入部位腫脹	0	1 (1.6)	3 (5.3)	4 (3.4)	4 (3.3)
注射部位腫脹	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.5)	3 (2.5)	4 (3.3)
発熱	4 (6.3)	0	0	0	4 (3.3)
注入部位紅斑	2 (3.2)	0	1 (1.8)	1 (0.8)	3 (2.5)
注射部位紅斑	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)	3 (2.5)
疲労	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (0.8)	2 (1.7)
注射部位疼痛	2 (3.2)	0	0	0	2 (1.7)
注射部位反応	2 (3.2)	0	0	0	2 (1.7)
適用部位疼痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
無力症	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
注入部位変色	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
注入部位不快感	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
注入部位出血	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
注入部位浮腫	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
注入部位発疹	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
注入部位反応	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
注入部位蕁麻疹	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
注射部位内出血	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
注射部位硬結	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
注射部位刺激感	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
限局性浮腫	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)

	無作為化投与期間	非盲検投与期間			全試験期間
	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン継続群	プラセボからペグセタコプランへの切替群	合計	全体
SOC	(N = 63)	(N = 61)	(N = 57)	(N = 118)	(N = 120)
PT	例数（%）件数				
倦怠感	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
粘膜の炎症	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
浮腫	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	7 (11.1)	3 (4.9)	1 (1.8)	4 (3.4)	11 (9.2)
気管支炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
結膜炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
耳感染	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
帯状疱疹	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
帯状疱疹性髄膜脳炎	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
膿痂疹	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
乳腺炎	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
鼓膜炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
気道感染	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
ウイルス性気道感染	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
細菌性気管気管支炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
上気道感染	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.8)	2 (3.3)	5 (8.8)	7 (5.9)	10 (8.3)
そう痒症	2 (3.2)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (2.5)	5 (4.2)
ざ瘡	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
湿疹	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
丘疹性皮疹	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
酒さ	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
蕁麻疹	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
胃腸障害	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (7.0)	5 (4.2)	7 (5.8)
下痢	0	1 (1.6)	2 (3.5)	3 (2.5)	3 (2.5)

	無作為化投与期間	非盲検投与期間			全試験期間
	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン継続群	プラセボからペグセタコプランへの切替群	合計	全体
SOC	(N = 63)	(N = 61)	(N = 57)	(N = 118)	(N = 120)
PT	例数（%）件数				
悪心	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)	3 (2.5)
腹痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (0.8)	2 (1.7)
上腹部痛	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
胃排出不全	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
口唇腫脹	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
嘔吐	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
神経系障害	3 (4.8)	0	1 (1.8)	1 (0.8)	4 (3.3)
頭痛	3 (4.8)	0	1 (1.8)	1 (0.8)	4 (3.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	0	2 (3.5)	2 (1.7)	3 (2.5)
貧血	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
リンパ節症	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
好中球減少症	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	0	1 (1.8)	1 (0.8)	2 (1.7)
注入に伴う反応	1 (1.6)	0	1 (1.8)	1 (0.8)	2 (1.7)
処置による悪心	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
臨床検査	1 (1.6)	0	1 (1.8)	1 (0.8)	2 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
ウエスト周囲径増加	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.2)	0	0	0	2 (1.7)
関節痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
筋肉痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (0.8)	2 (1.7)
急性腎障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
腎機能障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腎尿細管損傷	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
耳および迷路障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)

SOC PT	無作為化投与期間	非盲検投与期間			全試験期間
	ペグセタコプラン群	ペグセタコプラン継続群	プラセボからペグセタコプランへの切替群	合計	全体
	(N = 63)	(N = 61)	(N = 57)	(N = 118)	(N = 120)
	例数（%）件数				
耳痛	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
低カリウム血症	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event.
注：「全試験期間」はペグセタコプランの初回投与以降の全ての試験期間を示す。
注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。
注：被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。
注：有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: Study APL2-C3G-310 Week 52 CSR Table 14.1.40.1a.

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

2.7.5　参考文献

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

2.7.5 参考文献

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

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

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

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

Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97(5):829-38.

Feldman DL, Bomback A, Nester C. VOICE OF THE PATIENT: Report of Externally-led Patient-Focused Drug Development Meeting on: Complement 3 Glomerulopathy (C3G). National Kidney Foundation. 2018.

Garg A, Posa MK, Kumar A. Diabetes and deaths of COVID-19 patients: Systematic review of meta-analyses. Health Sci Rev (Oxf). 2023;7:100099.

Ghaddar M, Caravaca-Fontán F, Praga M, Fernández-Juárez G, Lomax-Browne HJ, Cook HT, et al. Clinical and Histologic Predictors of Kidney Outcomes in C3 Glomerulopathy and Idiopathic Membranoproliferative Glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2025;20(8):1119-31.

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

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

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

Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020–March 2021. Prev Chronic Dis. 2021;18:E66.

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

Marasa M, Nanchen G, Breno M, Martinatto C, Rigoldi M, Noris M, et al. Natural history of primary membranoproliferative glomerulonephritis: how does 1-year proteinuria correlate with long-term renal outcome? Kidney Int Rep. 2024;9(4 Suppl):S190-1.

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

Masoud S, Wong K, Pitcher D, Downward L, Proudfoot C, Webb NJA, et al. Quantifying association of early proteinuria and estimated glomerular filtration rate changes with long-term kidney failure in C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis using the United Kingdom RaDaR Registry. Kidney Int. 2025; 108(3); 455-69.

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

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

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

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