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

2.7.6　個々の試験のまとめ

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

略語・略号一覧 2
2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　腎移植後に疾患再発した C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎を有する患者を対象とした第 2 相試験（APL2-C3G-204 試験） 8
2.7.6.2　C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎を有する患者を対象とした第 3 相試験（APL2-C3G-310 試験） 79
2.7.6.3　IgA 腎症、ループス腎炎、一次性膜性糸球体腎炎、又は C3 腎症を有する患者を対象とした第 2 相試験（APL2-201 試験） 229
2.7.6.4　C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎を有する患者を対象とした第 3 相長期継続試験（APL2-C3G-314 試験、中間報告） 274

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AH50	alternative complement pathway hemolytic activity	第二経路の補体価
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
APL-2	pegcetacoplan	ペグセタコプラン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C3G	C3 glomerulopathy	C3 腎症
C3GN	C3 glomerulonephritis	C3 腎炎
C3NeF	C3 nephritic factor	C3 腎炎因子
CFB	change from baseline	ベースラインからの変化量
CH50	total hemolytic complement activity assay	古典的溶血性補体経路活性
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
%CFB	percentage change from baseline	ベースラインからの変化率
DDD	dense deposit disease	デンスデポジット病
dsDNA	double-stranded DNA	二本鎖 DNA
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D-5L	5-Level EuroQol-5 Dimension	EQ-5D-5L スコアリング法
ER	emergency room	緊急治療室
ESRD	end stage renal disease	末期腎疾患
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準
FMU	first morning spot urine	早朝第一尿
FSGS	focal segmental glomerulosclerosis	巣状分節性糸球体硬化症
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSV	herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
ICEs	intercurrent events	中間事象
IC-MPGN	immune complex membranoproliferative glomerulonephritis	免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎
ICU	intensive care unit	集中治療室
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgAN	IgA nephropathy	IgA 腎症
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G

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）
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
INR	international normalized ratio	国際標準比
ITT	intent-to-treat	－
KDQOL	Kidney Disease Quality of Life	腎疾患に関連する生活の質
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LN	lupus nephritis	ループス腎炎
LS	least square	最小二乗
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed effect model for repeated measures	反復測定による混合効果モデル
MoCA	Montreal Cognitive Assessment	－
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
NR	not reported	報告なし
OLP	open-label period	非盲検投与期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PCV13	13-valent pneumococcal conjugate vaccine	13 価肺炎球菌結合型ワクチン
PD	pharmacodynamic	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PGIC	Patient Global Impression of Change	被験者の全般的印象の変化
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PLA2R	phospholipase A2 receptor	ホスフォリパーゼ A2 レセプター
PMN	primary membranous nephropathy	一次性膜性糸球体腎炎
PP	per-protocol	治験実施計画書に適合した
PPSV23	23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine	23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン
PT	preferred term	基本語
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula	Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RCP	randomized controlled period	無作為化投与期間
RDW	red cell distribution width	赤血球分布幅
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
sC5b-9	soluble C5b9 complex	可溶性 C5b-9
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGLT-2	sodium-glucose cotransporter-2	ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
ULN	upper limit of normal	基準値上限
uPCR	urine protein-to-creatinine ratio	尿中タンパク／クレアチニン比
VZV	varicella-zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量	被験者数	試験対象集団	投与期間	進捗状況
評価資料									
有効性及び安全性	APL2-C3G-204 試験	5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2	C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象に基礎にある病態生理の改善についてペグセタコプランの有効性を評価	第 2 相 非盲検、無作為化、比較対照	ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与	13 例	腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者	比較期：12 週間 非比較期：40 週間 長期継続期：C3G 又は一次性 IC-MPGN の治療薬としてペグセタコプランが市販されて自国で入手可能になるまで	比較期及び非比較期：完了 完全な CSR（Week 12 CSR 及び Week 52 CSR） 長期継続期：継続中

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量	被験者数	試験対象集団	投与期間	進捗状況
有効性及び安全性	APL2-C3G-310 試験	5.3.5.1.2-1 5.3.5.1.2-2	C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランの有効性を評価	第 3 相 無作為化、プラセボ対照、二重盲検	成人及び体重 50 kg 以上の青年期の被験者：ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与 体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年期の被験者：初回にペグセタコプラン 648 mg、その後 810 mg を週 2 回皮下投与 体重 30 kg 以上 35 kg 未満の青年期の被験者：初回及び 2 回目にペグセタコプラン 540 mg、その後 648 mg を週 2 回皮下投与	124 例	C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者	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 及び Week 52 CSR）

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量	被験者数	試験対象集団	投与期間	進捗状況
参考資料									
探索的有効性及び安全性	APL2-201 試験	5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2	IgAN、LN、PMN、又は C3G を有する患者を対象にペグセタコプランの有効性及び安全性を予備的に評価	第 2 相 非盲検、非無作為化	少なくとも 24 週間ペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回皮下投与、その後 1080 mg を週 2 回皮下投与 さらに、ペグセタコプラン 1080 mg を 3 日に 1 回皮下投与	IgAN 患者 6 例 LN 患者 2 例 PMN 患者 5 例 C3G 患者 8 例	IgAN、LN、PMN、又は C3G を有する患者	48 週間（コア期）完了後にペグセタコプランが市販されて自国で入手可能になるまで長期継続期	完了 完全な CSR（Interim CSR 及び Final CSR）
長期継続有効性及び安全性	APL2-C3G-314 試験	5.3.5.2.2	C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランの長期の安全性及び有効性を確認	第 3 相 非盲検、非無作為化	成人及び体重 50 kg 以上の青年期の被験者：ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与 体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年期の被験者：ペグセタコプラン 810 mg を週 2 回皮下投与 体重 30 kg 以上 35 kg 未満の青年期の被験者：ペグセタコプラン 648 mg を週 2 回皮下投与	53 例	C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者	2.5 年、又は C3G 若しくは一次性 IC-MPGN の治療薬としてペグセタコプランが市販されて自国で入手可能になるまで	継続中 中間 CSR（Interim CSR）

C3G = C3 glomerulopathy; CSR = clinical study report; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; IgAN = IgA nephropathy; LN = lupus nephritis; PMN = primary membranous nephropathy

2.7.6.1　腎移植後に疾患再発した C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎を有する患者を対象とした第 2 相試験（APL2-C3G-204 試験）

添付資料 5.3.5.1.1-1、5.3.5.1.1-2（評価資料）

2.7.6.1.1　試験方法の概略

標題

腎移植後に疾患再発した C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎を有する患者を対象にペグセタコプランの安全性及び有効性を評価する非盲検、無作為化、比較対照、第 2 相試験

実施国及び施設数

米国、オランダ、フランス、スペイン、イタリア、スイス、オーストリア、英国、アルゼンチン、ブラジル及びオーストラリア

23 施設

公表文献

Bomback A, Daina E, Kanellis J, et al. Efficacy and safety of 12-week pegcetacoplan in kidney transplant recipients with recurrent C3G or primary IC-MPGN: 12-week results from the NOBLE study. Poster presented at: American Society of Nephrology Kidney Week 2023; November 2-5, 2023; Philadelphia, PA.

試験期間

12 週：2021 年 9 月 7 日～2023 年 2 月 27 日（データベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

最後の被験者の 52 週完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

試験の目的

(1)　主要目的
ペグセタコプランを 12 週間投与した後の C3 腎症（C3G）／一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎（IC-MPGN）の基礎にある病態生理の改善についてペグセタコプランの有効性を評価する。

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

(3)　探索的目的

ペグセタコプランに反応した C3G／一次性 IC-MPGN の追加の臨床所見、検査所見及び組織学的所見の特性を明らかにする。また、C3G／一次性 IC-MPGN を有する患者のペグセタコプランの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性を評価する。

開発の相

第 2 相

試験方法

本試験は腎移植後に疾患再発した C3G／一次性 IC-MPGN を有する患者（最大 12 名）を対象とした非盲検、無作為化、比較対照、第 2 相試験であった。被験者は Group 1（評価期間の 52 週間を通してペグセタコプランを投与）又は Group 2（評価期間の最初の 12 週間はペグセタコプランを投与せず、その後ペグセタコプランを投与）に 3：1 の比で割り付けられた。来院スケジュールは割り付けられた Group に関わらず同一とした。

本試験は以下の 2 つの Part で構成された。

Part A（コア期）

スクリーニング期間：最長 8 週間。スクリーニングの腎生検を実施した。

評価期間：52 週間。2 期（比較期及び非比較期）で構成され、Week 1 の来院時に被験者は Group 1 又は Group 2 のいずれかに無作為に割り付けられた。

・　比較期（Week 1～12）

- Group 1：最大 9 例を無作為に割り付けることとし、試験全体を通してペグセタコプランを投与した。Week 12 に生検を実施した。
- Group 2：最大 3 例を無作為に割り付けることとし、ペグセタコプランを投与しなかった。Week 12 に生検を実施した。

・　非比較期（Week 13～52）

- Group 1：ペグセタコプランを継続して投与し、Week 52 に生検を実施した。
- Group 2：Week 12 の腎生検後にペグセタコプランを投与し、Week 52 に生検を実施した。

追跡調査期間：8 週間。

Part B（長期継続期）

ペグセタコプランの投与により臨床的ベネフィットが得られたと治験担当医師に判断された被験者は Part B に移行して、本試験の対象疾患の治療薬としてペグセタコプランが市販されて自国で入手可能になるまで投与を継続することとした。移行する場合は、評価期間（52 週間）の終了後直ぐに Part B に移行することとし、追跡調査期間（8 週間）の完了は不要とした。

被験者数

(1) 計画時

12 例

(2) 解析時

1) 12 週

スクリーニング集団：25 例

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：13 例

安全性解析対象集団：13 例

PK 解析対象集団：10 例

PD 解析対象集団：13 例

2) 52 週

スクリーニング集団：25 例

ITT 解析対象集団：13 例

安全性解析対象集団：13 例

PK 解析対象集団：13 例

PD 解析対象集団：13 例

対象

(1) 主な選択基準

1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上の成人男性及び女性
2) スクリーニング時の腎生検で腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断され、腎生検で少なくとも 2+の C3c 染色を示す患者
3) 慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）のクレアチニン式を用いて算出した推算糸球体濾過量（eGFR）が 15 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
4) スクリーニング時の腎生検で糸球体硬化又は間質の線維化が 50%以下の患者
5) 無作為化前の少なくとも 2 週間に髄膜炎菌、肺炎球菌及びヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型に対する必要なワクチン接種を受けている又は受ける意思のある患者

(2) 主な除外基準

1) スクリーニング時の好中球絶対数が 1000 cells/mm^3 未満の患者
2) ペグセタコプランを投与したことがある患者
3) スクリーニング時の腎生検で治療を要する移植拒絶反応の証拠がある患者
4) ヒト免疫不全ウイルス、B 型又は C 型肝炎、髄膜炎菌感染症、悪性腫瘍（一定の条件を除く）の既往歴がある患者
5) 他の疾患又は状態（例；感染症、悪性腫瘍、単クローン性ガンマグロブリン血症、拒絶反応、又は薬剤性）に続発する腎移植に対する重要な腎疾患を有する患者

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1) 治験薬
ペグセタコプラン

(2) 用法及び用量、投与期間
1080 mg を週 2 回皮下投与

被験者はペグセタコプランの初回投与時に治験実施医療機関のスタッフの補助のもと自己投与し、その後の来院時も治験実施医療機関のスタッフの監督下で自己投与を継続した。また、被験者は来院と来院の間にも自宅でペグセタコプランを自己投与した。

評価項目

(1) 有効性

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

2) 副次評価項目
<u>12 週及び 52 週</u>
- eGFR が安定又は改善（ベースラインからの低下が 25%以内と定義）した被験者の割合
- 血清中クレアチニン濃度が安定又は改善（ベースラインと比較して増加なし又は 25%以下の増加と定義）した被験者の割合
- C3c 染色のベースラインの生検からの変化
- eGFR 及び血清中クレアチニン濃度のベースラインからの変化量及び変化率

<u>52 週のみ</u>
- ペグセタコプランを 52 週間投与した後に腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合

3) 探索的評価項目
<u>12 週及び 52 週</u>
- ベースラインのタンパク尿［尿中タンパク／クレアチニン比（uPCR）］が基準値上限（ULN）を超える被験者について、タンパク尿が 50%以上減少した被験者の割合
- ベースラインのタンパク尿（uPCR）が ULN を超える被験者について、ペグセタコプランを 12 週間及び 52 週間投与した後にタンパク尿が臨床的完全寛解［タンパク尿の正常化（uPCR が 200 mg/g 未満）と定義］した被験者の割合
- タンパク尿（uPCR）の変化量及び変化率
- 追加の主な生検の特徴の経時的な変化
  - 糸球体への白血球浸潤
  - 糸球体へのマクロファージの浸潤（CD68 染色による測定）

- 糸球体半月体形成（半月体のある被験者）
- メサンギウムの増殖及び細胞過形成
- 電子顕微鏡で沈着物
- C3G histologic index スコアの活動性スコア
- C3G histologic index スコアの慢性化スコア

52 週のみ

・ 眼科的評価
- Week 52 のドルーゼンの最大サイズの変化
- ベースライン及び Week 52 の中型又は大型のドルーゼンの数

(2) 薬物動態

経時的な血清中ペグセタコプラン濃度

(3) 薬力学

12 週及び 52 週

・ 経時的な補体バイオマーカー［古典的溶血性補体経路活性（CH50）及び第二経路の補体価（AH50)］の変化

52 週のみ（探索的評価項目）

・ 治験実施計画書ごとに追加の補体成分を測定及び評価

(4) 免疫原性（52 週のみ）

治験薬の投与期間及び追跡調査期間を通しての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（治験薬投与下で発現及び増強反応を含む）

(5) 安全性

・ 治験薬投与下で発現した有害事象（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
・ 探索的評価項目
- 各 Group の拒絶反応の回数と発生率
- 各 Group の移植片機能損失の回数と発生率

統計解析方法

(1) 解析対象集団

1) スクリーニング集団
同意説明文書に署名した全ての被験者

2) ITT 解析対象集団
無作為化された全ての被験者

3) 安全性解析対象集団
ペグセタコプランを少なくとも 1 回投与した全ての被験者、及び Group 2 に無作為化された被験者

4) PK 解析対象集団
ITT 解析対象集団のうち、ペグセタコプランを投与し、評価可能な投与後の PK 測定値を少なくとも 1 つ有する全ての被験者

5) PD 解析対象集団
ITT 解析対象集団のうち、評価可能なスクリーニング後の PD 測定値を少なくとも 1 つ有する全ての被験者

(2) 解析手法

1) 有効性
全ての有効性データの解析は ITT 解析対象集団を用いた。

・ 主要評価項目
Week 12 に腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合を 95%信頼区間と共に示した。C3c 染色カテゴリーは 0（陰性及び微量を含む）、1、2、3 及び該当なし（C3c 染色が利用できない又は採取した C3c 染色に糸球体が含まれていない状態）とした。C3c 染色の減少はベースラインと比較して C3c 染色カテゴリーが少なくとも 2 段階の減少（例；ベースラインの結果が 3 で Week 12 の結果が 1 又は 0）と定義した。
Week 12 に該当なし又は欠測が認められた場合は別に集計した。中間事象（ICEs）に対応するため複合ストラテジーを用いた。併用禁止薬の使用、腎代替療法の開始、救済治療の使用、試験中止等を含む（ただし、これらに限定されない）いずれかの ICEs の開始時又は開始後の C3c 染色は減少なしとみなした。ICEs の開始はメディカルチームで検討し、生物統計学チームに提供した。
ICEs に対応するため治療方針ストラテジー（ICEs の有無に関わらず Week 12 の C3c 染色を収集して解析）を用いて感度解析を実施した。ベースライン及び Week 12 の両方の C3c 染色の結果に基づいて補足的解析を実施することとした。

・ 副次評価項目
<u>12 週及び 52 週</u>
eGFR が安定又は改善した被験者の割合を経時的に示した。eGFR の安定又は改善はベースラインからの低下が 25%以内と定義した。成人の eGFR の算出は CKD-EPI のクレアチニン式を用いた。eGFR のベースラインからの変化量及び変化率を経時的に要約した。
血清中クレアチニン濃度が安定又は改善した被験者の割合を経時的に示した。血清中クレアチニン濃度の安定又は改善はベースラインと比較して増加なし又は 25%以下の増加と定義した。血清中クレアチニン濃度のベースラインからの変化量及び変化率を経時的に要約した。
<u>52 週のみ</u>
Week 52 に腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合を 95%信頼区間と共に示した。ICEs は主要解析の複合ストラテジー及び感度解析のための治療方針ストラテジーで対応した。C3c 染色のベースラインからの変化量を経時的に要約した。試験を通して

の C3c 染色のスパゲッティプロットを示した。

・ 探索的評価項目

12 週及び 52 週

ベースラインのタンパク尿（uPCR）が ULN を超える被験者について、タンパク尿が 50%以上減少した被験者の割合を経時的に示し、Week 12 及び Week 52 にタンパク尿が臨床的完全寛解した被験者の割合を示した。タンパク尿の臨床的完全寛解はタンパク尿の正常化（uPCR が 200 mg/g 未満）と定義した。タンパク尿のベースラインからの変化量及び変化率を経時的に要約した。

タンパク尿は 2 種類の方法（1 種類目は早朝第一尿検体の 3 回の平均値を使用、2 種類目は 24 時間蓄尿を使用）で評価したため、それぞれの方法で要約した。

なお、52 週のみサブグループ（ベースラインの uPCR が 1000 mg/g 未満と 1000 mg/g 以上の比較）に基づいたタンパク尿のベースラインからの変化量及び変化率を記述的に要約した。

追加の主な生検の特徴について糸球体への白血球浸潤（合計、割合、スコア）、糸球体へのマクロファージの浸潤（CD68 染色による測定）、糸球体半月体形成（合計、割合、スコア）、メサンギウムの増殖及び細胞過形成（合計、割合、スコア）、電子顕微鏡で沈着物（あり／なし、沈着物の特徴、沈着物の場所）、足突起消失の程度、及び C3G histologic index スコア（活動性スコア、慢性化スコア）を要約した。数値的な生検の特徴についても経時的な変化を要約した。

52 週のみ

ベースライン及び試験中の両方に眼科的評価を受けた被験者についてベースライン及び Week 52 のドルーゼンの最大サイズの変化（ドルーゼンの総量で測定）及び Week 52 の中型又は大型のドルーゼンの変化量を要約した。試験中に眼科的評価を受けた被験者がいなかった場合でもベースラインの評価は出力した。なお、左目と右目は分けて要約した。

2) 薬物動態

全ての PK 解析は PK 解析対象集団を用いた。

12 週及び 52 週

PK 解析対象集団に含まれる全ての被験者について、血清中ペグセタコプラン濃度、実際の採取時間及び規定の採取時間からの差異を被験者別一覧に示した。

血清中ペグセタコプラン濃度は、記述統計量［平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、中央値、最小値、最大値及び幾何平均値/CV%］を用いて各測定時の結果を Group 別で要約した。

12 週のみ

各測定時の結果で定量下限未満（BLQ）の血清中ペグセタコプラン濃度が認められた被験者数を示した。欠測値は記述統計量の算出から除外した。

3) 薬力学

全ての PD 解析は PD 解析対象集団を用いた。

12 週及び 52 週

C3、可溶性 C5b-9（sC5b-9）及び C4 の測定値とベースラインからの変化量及び変化率は、記述統計量を用いて治験実施計画書で特定した各測定時の結果を要約した。

52 週のみ

AH50、CH50、C3b/iC3b 及び C3a の測定値とベースラインからの変化量及び変化率は、記述統計量を用いて治験実施計画書で特定した各測定時の結果を要約した。

4) 免疫原性（52 週のみ）

免疫原性［抗薬物抗体（ADA）］データは被験者別一覧に示した。抗 PEG 抗体及び抗ペグセタコプランペプチド抗体の結果は安全性解析対象集団を用いて要約した。検体レベル及び被験者レベルを要約表に示した。

5) 安全性

全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の解析は TEAE に限定した。TEAE は治験薬の初回投与後（又は Group 2 の無作為化後）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。治験担当医師は治験薬との因果関係を「関連あり（definitely related 及び possibly related）」又は「関連なし（unlikely related 及び not related）」、注入手技との関連を「関連あり（definitely related 及び possibly related）」又は「関連なし（unlikely related 及び not related）」で判断した。治験薬との因果関係が未記載の場合も「関連あり」として取り扱った。全ての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の version 25.1 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。

有害事象は Group 別及び全体で要約し、さらに Part A の期別及び全被験者（ペグセタコプランの初回投与後）で要約した。拒絶反応及び移植片機能損失の回数と発生率も要約した。

臨床検査データ（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）の測定値とベースラインからの変化量は、Group 別及び全体で各来院時を要約した。該当する場合、カテゴリー別の尿検査も各来院時で示した。さらにベースラインと比較して臨床的に意味がある可能性のある臨床検査の測定値が認められた被験者数及び割合を示した。

バイタルサイン（脈拍数、呼吸数、収縮期及び拡張期血圧、体温及び体重）の測定値とベースラインからの変化量は、Group 別及び全体で各来院時を要約した。さらにベースラインと比較して臨床的に意味がある可能性のあるバイタルサインの測定値が認められた被験者数及び割合を示した。

心電図（心拍数、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔）の測定値とベースラインからの変化量は、Group 別及び全体で各来院時を要約した。さらにベースラインと比較して臨床的に意味がある可能性の

ある心電図の測定値が認められた被験者数及び割合を示した。
身体所見は被験者別一覧に示した。

2.7.6.1.2 12 週の結果の要約

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

12 週の被験者の内訳（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.1-1 に示す。

合計 13 例が組み入れられた［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.1］。被験者の内訳はペグセタコプランを皮下投与した Group 1 が 10 例、標準治療を受けた Group 2 が 3 例であった。両 Group の全ての被験者が Week 12 まで治験薬の投与を完了し、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.1-1 12 週の被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%)		
Part A の比較期			
治験薬を投与した被験者	10 (100)	3 (100)	13 (100)
治験薬の投与を完了した被験者	10 (100)	3 (100)	13 (100)
治験薬の投与を中止した被験者	0	0	0
試験を中止した被験者	0	0	0

ITT = intent-to-treat
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Table 14.1.2

2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

12 週の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.1-2 に示す。

スクリーニング時の全体（13 例）の年齢の平均値（SD）は 40.8（14.80）歳で、ほとんどの被験者が 65 歳以下（12 例、92.3%）であった。性別は男性 7 例（53.8%）及び女性 6 例（46.2%）であった。ほとんどの被験者が白人（12 例、92.3%）及び非ヒスパニック又は非ラテン系（11 例、84.6%）であった。Group 1 及び Group 2 のベースラインの年齢、体重、身長、体格指数（BMI）、並びに収縮期及び拡張期血圧の平均値は同程度であった。

表 2.7.6.1-2 12 週の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	統計量	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
スクリーニング時の年齢 (歳)	例数	10	3	13
	平均値 (SD)	39.8 (12.59)	44.3 (24.03)	40.8 (14.80)
	中央値	35.0	43.0	36.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	33.0, 49.0	21.0, 69.0	33.0, 49.0
	最小値, 最大値	20, 64	21, 69	20, 69
65 歳以下	例数 (%)	10 (100)	2 (66.7)	12 (92.3)
65 歳超	例数 (%)	0	1 (33.3)	1 (7.7)
性別				
女性	例数 (%)	5 (50.0)	1 (33.3)	6 (46.2)
男性	例数 (%)	5 (50.0)	2 (66.7)	7 (53.8)
人種				
白人	例数 (%)	9 (90.0)	3 (100)	12 (92.3)
未記載*	例数 (%)	1 (10.0)	0	1 (7.7)
民族				
ヒスパニック又はラテン系	例数 (%)	1 (10.0)	1 (33.3)	2 (15.4)
非ヒスパニック又は非ラテン系	例数 (%)	9 (90.0)	2 (66.7)	11 (84.6)
スクリーニング時の体重 (kg)	例数	10	3	13
	平均値 (SD)	66.76 (9.314)	70.27 (18.001)	67.57 (11.020)
	中央値	68.00	76.40	69.00
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	58.00, 71.80	50.00, 84.40	58.00, 76.40
	最小値, 最大値	53.8, 81.0	50.0, 84.4	50.0, 84.4
スクリーニング時の身長 (cm)	例数	10	3	13
	平均値 (SD)	168.96 (11.906)	168.83 (7.974)	168.93 (10.812)
	中央値	166.35	165.00	166.20
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	165.00, 179.00	163.50, 178.00	165.00, 178.00
	最小値, 最大値	144.0, 185.9	163.5, 178.0	144.0, 185.9
スクリーニング時の BMI (kg/m^2) [a]	例数	10	3	13
	平均値 (SD)	23.474 (3.0476)	24.528 (5.4243)	23.717 (3.4761)
	中央値	24.019	26.638	24.890
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	21.304, 25.530	18.365, 28.580	21.304, 26.149
	最小値, 最大値	18.52, 27.97	18.37, 28.58	18.37, 28.58
スクリーニング時の収縮期血圧 (mmHg)	例数	10	3	13
	平均値 (SD)	135.7 (16.08)	138.0 (13.00)	136.2 (14.94)
	中央値	134.5	131.0	131.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	125.0, 145.0	130.0, 153.0	130.0, 145.0
	最小値, 最大値	111, 168	130, 153	111, 168

	統計量	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
スクリーニング時の拡張期血圧 (mmHg)	例数	10	3	13
	平均値 (SD)	84.7 (10.56)	73.7 (8.02)	82.2 (10.85)
	中央値	80.5	73.0	80.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	79.0, 98.0	66.0, 82.0	78.0, 83.0
	最小値, 最大値	69, 101	66, 82	66, 101

BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation
a) BMI (kg/m^2) = 体重 (kg)/(身長 (m))^2
注：電子症例報告書に記載された年齢を解析に用いた。
*一部の国では人種の収集が許可されていないため人種が未記載の被験者がいた。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Table 14.1.4

中央病理診断施設（[redacted]）からのスクリーニング生検報告書に基づいてベースラインの基礎疾患を事後解析した結果（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.1-3 に示す。

症例報告書で報告された病歴に基づく基礎疾患は、全体（13 例）のうち C3G が 9 例（69.2%）、一次性 IC-MPGN が 4 例（30.8%）であった。中央病理診断施設（[redacted]）からのスクリーニング生検報告書に基づいてベースラインの基礎疾患を事後解析した結果では、C3G が 10 例（76.9%）、一次性 IC-MPGN が 3 例（23.1%）であった。多く認められた疾患の徴候［高血圧、蛋白尿、血尿及び糸球体濾過量（GFR）減少］は本試験の対象患者と一致していた。

表 2.7.6.1-3 スクリーニング時の生検に基づくベースラインの基礎疾患（ITT 解析対象集団）

	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%)		
スクリーニング時の生検に基づく基礎疾患			
C3G	8 (80.0)	2 (66.7)	10 (76.9)
C3GN	5 (50.0)	2 (66.7)	7 (53.8)
DDD	2 (20.0)	0	2 (15.4)
未確定	1 (10.0)	0	1 (7.7)
一次性 IC-MPGN	2 (20.0)	1 (33.3)	3 (23.1)

C3G = C3 glomerulopathy; C3GN = C3 glomerulonephritis; DDD = dense deposit disease; IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; ITT = intent-to-treat
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Table 14.5.1

2.7.6.1.2.3 有効性

2.7.6.1.2.3.1 主要評価項目

2.7.6.1.2.3.1.1 腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合

Week 12 の C3c 染色のシフトテーブル（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.1-4 に示す。

Week 12 に C3c 染色の減少が認められた被験者の割合は、Group 1 が 50%（5/10 例、95%信頼区間 18.7～81.3）、Group 2 が 33.3%（1/3 例、95%信頼区間 0.8～90.6）であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.14］。

表 2.7.6.1-4 Week 12 の C3c 染色のシフトテーブル（ITT 解析対象集団）

			ベースラインの来院時			
Week 12	結果	統計量	0	1	2	3
Group 1 (N=10)	0	例数 (%)	0	0	1 (10.0)	3 (30.0)
	1	例数 (%)	0	0	0	1 (10.0)
	2	例数 (%)	0	0	0	3 (30.0)
	3	例数 (%)	0	0	0	2 (20.0)
Group 2 (N=3)	0	例数 (%)	0	0	0	0
	1	例数 (%)	0	0	0	1 (33.3)
	2	例数 (%)	0	0	0	0
	3	例数 (%)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
全体 (N=13)	0	例数 (%)	0	0	1 (7.7)	3 (23.1)
	1	例数 (%)	0	0	0	2 (15.4)
	2	例数 (%)	0	0	0	3 (23.1)
	3	例数 (%)	0	0	1 (7.7)	3 (23.1)

ITT = intent-to-treat
注：ベースラインは、Group 1 が治験薬の初回投与前、Group 2 が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Table 14.1.13

感度解析の結果は、ICEs がなかったため主要評価項目の解析結果と同一であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.14、Table 14.1.14.1］。

2.7.6.1.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.1.2.3.2.1 推算糸球体濾過量が安定又は改善した被験者の割合

両 Group のほとんどの被験者は比較期に eGFR が安定又は改善した。

Week 12 までに eGFR が安定又は改善した被験者は両 Group で認められ、Group 1 が 8/10 例（80.0%）、Group 2 が 3/3 例（100%）であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.16］。

2.7.6.1.2.3.2.2 血清中クレアチニン濃度が安定又は改善した被験者の割合

両 Group のほとんどの被験者は比較期に血清中クレアチニン濃度が安定又は改善した。

Week 12 までに血清中クレアチニン濃度が安定又は改善した被験者は両 Group で認められ、Group 1 が 8/10 例（80.0%）、Group 2 が 3/3 例（100%）であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.18］。

2.7.6.1.2.3.2.3 推算糸球体濾過量及び血清中クレアチニン濃度のベースラインからの変化量及び変化率

各来院時の両 Group の eGFR 及び血清中クレアチニン濃度のベースラインからの変化量及び変化率は小さかった。

Week 12 の eGFR のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、Group 1 が 6.08%（50.079%）、Group 2 が−11.56%（5.632%）であった。Week 12 の血清中クレアチニン濃度のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、Group 1 が 2.919%（27.4826%）、Group 2 が 8.472%（9.5045%）であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.15、Table 14.1.17］。

2.7.6.1.2.3.3 探索的評価項目

本項では探索的評価項目（2.7.6.1.1 項、評価項目参照）のうち、タンパク尿（uPCR）に関する評価項目の結果を記載する。

その他の探索的評価項目は APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Section 11.4.1.3.4 を参照。

2.7.6.1.2.3.3.1 タンパク尿が 50%以上減少した被験者の割合（ベースラインのタンパク尿が基準値上限を超える被験者が対象）

全ての被験者（13 例：Group 1 が 10 例及び Group 2 が 3 例）のベースラインのタンパク尿は ULN を超えていた。

24 時間蓄尿でタンパク尿が 50%以上減少した被験者の割合は、Week 12 では Group 1 が 30.0%（3/10 例）で、Group 2 には 50%以上減少した被験者はいなかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.20.1］。

早朝第一尿検体（3 回の平均値）でタンパク尿が 50%以上減少した被験者の割合は、Week 12 では Group 1 が 50.0%（5/10 例）で、Group 2 には 50%以上減少した被験者はいなかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.20.2］。

2.7.6.1.2.3.3.2 タンパク尿が臨床的完全寛解した被験者の割合（ベースラインのタンパク尿が基準値上限を超える被験者が対象）

臨床的完全寛解はタンパク尿の正常化（uPCR が 200 mg/g 未満）と定義した。

24 時間蓄尿でタンパク尿が臨床的完全寛解した被験者の割合は、Week 12 では Group 1 が 20.0%（2/10 例、95%信頼区間 3.2～65.1）で、Group 2 に臨床的完全寛解した被験者はいなかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.21.1］。

早朝第一尿検体（3 回の平均値）でタンパク尿が臨床的完全寛解した被験者の割合は、Week 12 では Group 1 が 20.0%（2/10 例、95%信頼区間 2.8～60.0）で、Group 2 に臨床的完全寛解した被験者はいなかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.21.2］。

2.7.6.1.2.3.3.3　タンパク尿の変化量及び変化率

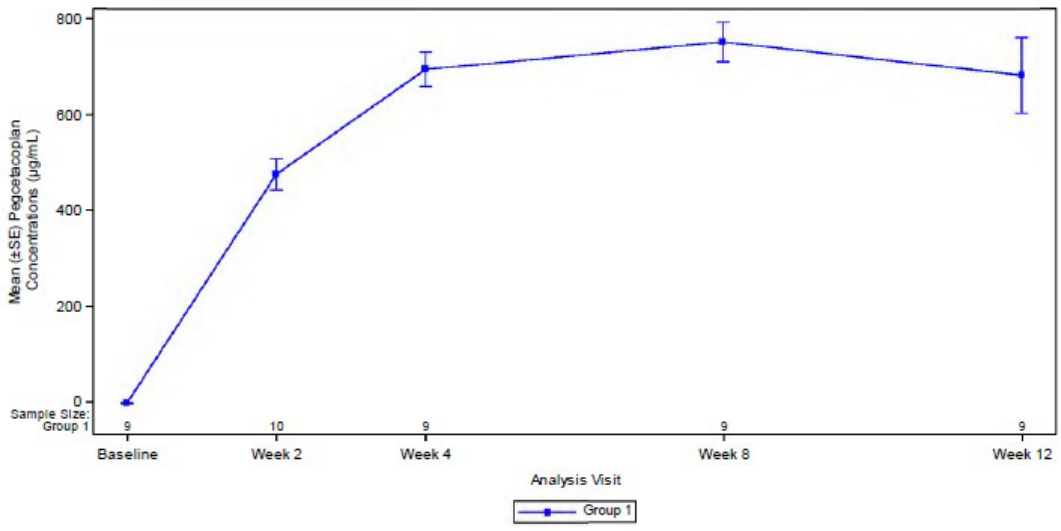
12 週の評価では、Group 1 の uPCR の 24 時間蓄尿（8 例）の平均値（SD）はベースラインの 1741.50（955.342）mg/g が Week 12 に 1283.38（1342.136）mg/g に低下し、早朝第一尿検体（3 回の平均値）（9 例）の平均値（SD）はベースラインの 1506.70（1097.232）mg/g が Week 12 に 1048.72（1293.103）mg/g に低下した。Group 2 の uPCR の 24 時間蓄尿（2 例）の平均値（SD）はベースラインの 1318.50（688.015）mg/g が Week 12 に 1057.50（419.314）mg/g に低下し、早朝第一尿検体（3 回の平均値）（3 例）の平均値（SD）はベースラインの 2314.78（2170.681）mg/g が Week 12 に 2412.89（1980.316）mg/g に上昇した［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.19.1、Table 14.1.19.2］。

2.7.6.1.2.4　薬物動態

Group 1 の血清中ペグセタコプラン濃度の時間推移［平均値±標準誤差（SE）］（PK 解析対象集団）を図 2.7.6.1-1 に示す。

Group 1 では、血清中ペグセタコプラン濃度は Week 4 から Week 12 の間で定常状態を維持し、Week 8 の平均値（SD）は 752.44（121.997）μg/mL で最大となった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.52］。

図 2.7.6.1-1　血清中ペグセタコプラン濃度－時間推移（平均値±SE、線形スケール）（PK 解析対象集団）



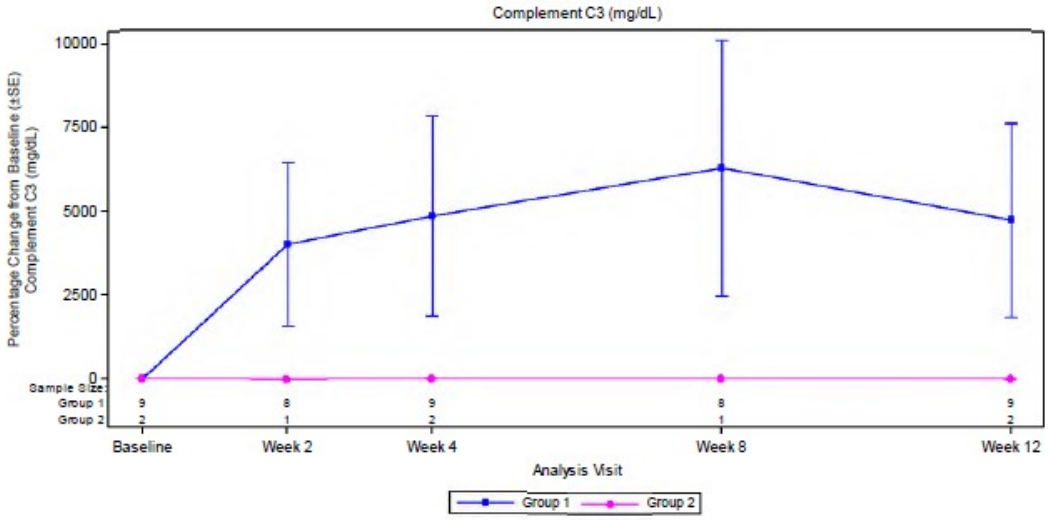
BLQ = below the limit of quantification; LLOQ = lower limit of quantification; PK = pharmacokinetic; SE = standard error
注：治験薬の投与前の測定値が BLQ の場合は測定値を 0 とし、投与後の測定値が BLQ の場合は測定値を定量下限（LLOQ）/2 とした（LLOQ = 10 μg/mL）。ベースラインは、Group 1 が治験薬の初回投与前、Group 2 が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Figure 14.2.2

2.7.6.1.2.5　薬力学

C3 及び sC5b-9 のベースラインからの変化率の時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）を図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 に示す。

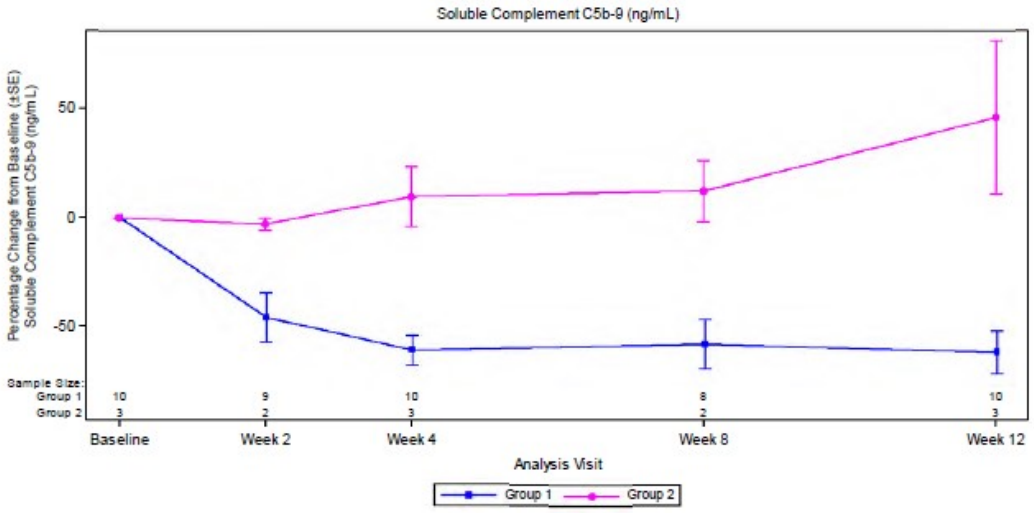
比較期のベースラインから Week 12 までに Group 1 では C3 の上昇、C4 の小さな変化、及び sC5b-9 の低下が認められたが、Group 2 では C3、C4 及び sC5b-9 の変化は小さかった。

図 2.7.6.1-2　C3 のベースラインからの変化率－時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）



PD = pharmacodynamic; SE = standard error
注：ベースラインは、Group 1 が治験薬の初回投与前、Group 2 が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Figure 14.2.10

図 2.7.6.1-3 sC5b-9 のベースラインからの変化率－時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）



PD = pharmacodynamic; sC5b-9 = soluble C5b9 complex; SE = standard error
注：ベースラインは、Group 1 が治験薬の初回投与前、Group 2 が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Figure 14.2.10

2.7.6.1.2.6 安全性

2.7.6.1.2.6.1 曝露状況

Part A の比較期の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.1-5 に示す。

Group 1 の治験薬の投与期間の平均値（SD）は 80.3（3.33）日で、総投与量の平均値（SD）は 24,840.0（2693.99）mg であった。

Group 1（10 例）では全ての被験者が少なくとも 1 回投与を受けた。3 例（30.0%）は少なくとも 1 回投与を忘れ、1 例（10.0%）は 1 回以上投与が不完全であった。また、3 例（30.0%）は少なくとも 1 回投与が中断された。

Group 2 は治験実施計画書に規定したとおり治験薬は投与しなかった。

表 2.7.6.1-5 Part A の比較期の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	統計量	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
総投与量 (mg)	例数	10	0	10
	平均値 (SD)	24840.0 (2693.99)	-	24840.0 (2693.99)
	中央値	25920.0	-	25920.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	24840.0, 25920.0	-	24840.0, 25920.0
	最小値, 最大値	17280, 25920	-	17280, 25920

	統計量	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
投与期間 (日)[a]	例数	10	0	10
	平均値 (SD)	80.3 (3.33)	-	80.3 (3.33)
	中央値	81.0	-	81.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	81.0, 81.0	-	81.0, 81.0
	最小値, 最大値	71, 83	-	71, 83
少なくとも 1 回投与した被験者	例数 (%)	10 (100)		
少なくとも 1 回投与を忘れた被験者	例数 (%)	3 (30.0)		
1 回以上投与が不完全だった被験者	例数 (%)	1 (10.0)		
少なくとも 1 回投与が中断された被験者	例数 (%)	3 (30.0)		

SD = standard deviation
a) ペグセタコプランの投与期間 (日) = (最終投与日−初回投与日+ 1)
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Table 14.1.11.1

2.7.6.1.2.6.2 有害事象

2.7.6.1.2.6.2.1 有害事象発現例数の概要

Part A の比較期の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.1-6 に示す。

全体（13 例）のうち、10 例（76.9%）に TEAE が認められた。内訳は Group 1（10 例）が 7 例（70.0%）、Group 2（3 例）が 3 例（100%）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は Group 1 の 3 例（30.0%）に認められ、Group 2 では認められなかった。また、Group 1 のみで注入手技と関連ありと判断された TEAE が 2 例（20.0%）に認められた。Group 1（10 例）のうち、1 例（10.0%）が 2 件の TEAE（好中球減少症及び SARS-CoV-2 検査陽性）のため治験薬の投与を中断した。治験薬の投与中止に至った TEAE、試験中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。拒絶反応及び移植片機能損失は認められなかった。

表 2.7.6.1-6 Part A の比較期の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）

	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%)		
全ての TEAE	7 (70.0)	3 (100)	10 (76.9)
治験薬と関連ありと判断された TEAE	3 (30.0)	0	3 (23.1)
注入手技と関連ありと判断された TEAE	2 (20.0)	0	2 (15.4)
重篤な TEAE	5 (50.0)	0	5 (38.5)
重度の TEAE	3 (30.0)	0	3 (23.1)
注入部位反応に該当する TEAE	1 (10.0)	0	1 (7.7)
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0

	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%)		
治験薬の投与中断に至った TEAE	1 (10.0)	0	1 (7.7)
試験中止に至った TEAE	0	0	0
死亡に至った TEAE	0	0	0
拒絶反応	0	0	0
移植片機能損失	0	0	0

TEAE = treatment emergent adverse event
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 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。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: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Table 14.1.29.1

2.7.6.1.2.6.2.2 比較的よくみられる有害事象

Part A の比較期にいずれかの Group で認められた TEAE を表 2.7.6.1-7 に示す。

最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」[Group 1 が 2 例（20.0%）、Group 2 が 2 例（66.7%）]で、次いで「腎および尿路障害」[Group 1 が 4 例（40.0%）]、「血液およびリンパ系障害」[Group 1 が 2 例（20.0%）、Group 2 が 1 例（33.3%）]及び「胃腸障害」[Group 1 が 2 例（20.0%）、Group 2 が 1 例（33.3%）]であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12） Table 14.1.30.1］。莢膜形成細菌感染は認められなかった。

いずれの Group も 2 例以上に認められた TEAE はなかった。

表 2.7.6.1-7 Part A の比較期にいずれかの Group で認められた TEAE（安全性解析対象集団）

PT	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%) 件数		
全ての TEAE	7 (70.0) 53	3 (100) 6	10 (76.9) 59
貧血	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2
COVID-19	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2
下痢	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2
高血圧	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2
インフルエンザ	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2
急性腎障害	1 (10.0) 2	0	1 (7.7) 2
咳嗽	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
陰部単純ヘルペス	1 (10.0) 2	0	1 (7.7) 2
単純ヘルペス	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
感覚鈍麻	1 (10.0) 2	0	1 (7.7) 2

PT	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%) 件数		
注入部位発疹	1 (10.0) 23	0	1 (7.7) 23
注入部位腫脹	1 (10.0) 4	0	1 (7.7) 4
鉄欠乏	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
膀胱感覚消失	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
悪心	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
中毒性腎症	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
好中球減少症	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
処置による高血圧	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
処置による疼痛	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
腎機能障害	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
SARS-CoV-2 検査陽性	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
坐骨神経痛	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
脊柱管狭窄症	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
癜風	0	1 (33.3) 1	1 (7.7) 1
移植拒絶反応 [a]	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event
a) 最初は移植拒絶反応で報告されたが、移植片合併症に変更された。
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 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。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。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。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Table 14.1.31.1

2.7.6.1.2.6.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象、注入手技と関連ありと判断された有害事象

Part A の比較期に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.1-8 に、注入手技と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.1-9 に示す。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は Group 1 の 3 例（30.0%）に認められ、PT の内訳は好中球減少症、下痢、注入部位発疹、注入部位腫脹、インフルエンザ及び急性腎障害（各 1 例、10.0%）であった。注入手技と関連ありと判断された TEAE は Group 1 の 2 例（20.0%）に認められ、PT の内訳は下痢、注入部位発疹及び注入部位腫脹（各 1 例、10.0%）であった。なお、下痢はデータベース固定後に注入手技との関連を「関連なし」に変更された。

表 2.7.6.1-8 Part A の比較期に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

PT	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%) 件数		
治験薬と関連ありと判断された TEAE	3 (30.0) 32	0	3 (23.1) 32

PT	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%) 件数		
好中球減少症	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
下痢	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
注入部位発疹	1 (10.0) 23	0	1 (7.7) 23
注入部位腫脹	1 (10.0) 4	0	1 (7.7) 4
インフルエンザ	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
急性腎障害	1 (10.0) 2	0	1 (7.7) 2

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event
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 56 日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。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。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。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Table 14.1.32.1

表 2.7.6.1-9 Part A の比較期に認められた注入手技と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

PT	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%) 件数		
注入手技と関連ありと判断された TEAE	2 (20.0) 28	0	2 (15.4) 28
下痢	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
注入部位発疹	1 (10.0) 23	0	1 (7.7) 23
注入部位腫脹	1 (10.0) 4	0	1 (7.7) 4

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event
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 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。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。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。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Table 14.1.33.1

2.7.6.1.2.6.2.4 重症度別の有害事象

全体（13 例）のうち、重症度が軽度の TEAE は 3 例（23.1%）、中等度の TEAE は 4 例（30.8%）、重度の TEAE は 3 例（23.1%）に認められた。Group 1（10 例）では、軽度の TEAE は 2 例（20.0%）、中等度の TEAE は 2 例（20.0%）、重度の TEAE は 3 例（30.0%）に、Group 2（3 例）では、軽度の TEAE は 1 例（33.3%）、中等度の TEAE は 2 例（66.7%）に認められた［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.35.1］。重度の TEAE は Group 1 のみで認められ、PT の内訳は好中球減少症、移植片合併症（最初は移植拒絶反応で報告）、坐骨神経痛及び脊柱管狭窄症（各 1 例、10.0%）であった。好中球減少症のみ治験薬との因果関係が「関連あり」と判断

され、その他の重度の TEAE は「関連なし」と判断された。重度の TEAE はいずれも注入手技との関連を「関連なし」と判断された。

2.7.6.1.2.6.2.5 死亡

死亡は認められなかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.39.1］。

2.7.6.1.2.6.2.6 重篤な有害事象

Part A の比較期に認められた重篤な TEAE を表 2.7.6.1-10 に示す。重篤な TEAE の叙述は 2.7.6.1.4 項に示す。

比較期では Group 1 で 5 例（50.0%）に 7 件の重篤な TEAE が認められた。好中球減少症（1 件）及び急性腎障害（2 件）について治験担当医師は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「関連なし」と判断した。移植片合併症（最初は移植拒絶反応で報告）、陰部単純ヘルペス、中毒性腎症及び脊柱管狭窄症（各 1 件）はいずれも治験担当医師及び治験依頼者共に治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。全ての重篤な TEAE は入院又は既に入院中の場合その延長を必要とした。死亡に至った重篤な TEAE、生命を脅かす重篤な TEAE、正常な生活機能の遂行の持続的又は重大な不能若しくはその能力の大幅な低下につながる重篤な TEAE は認められなかった。治験依頼者は交絡因子（基礎疾患及び／又は異なる病因に対する免疫抑制剤の使用等）により全ての重篤な TEAE（7 件）の治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

Group 2 では重篤な TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.1-10 Part A の比較期に認められた重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%) 件数		
重篤な TEAE	5 (50.0) 7	0	5 (38.5) 7
腎および尿路障害	2 (20.0) 3	0	2 (15.4) 3
急性腎障害	1 (10.0) 2	0	1 (7.7) 2
中毒性腎症	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
血液およびリンパ系障害	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
好中球減少症	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
免疫系障害	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
移植拒絶反応 [a]	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
感染症および寄生虫症	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
陰部単純ヘルペス	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1

SOC PT	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%) 件数		
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1
脊柱管狭窄症	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event
a) 最初は移植拒絶反応で報告されたが、移植片合併症に変更された。
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 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。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。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。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Table 14.1.34.1

2.7.6.1.2.6.2.7 治験薬の投与中断、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

Group 1（10 例）の 1 例（10.0%）のみで治験薬の投与中断に至った TEAE（好中球減少症及び SARS-CoV-2 検査陽性が各 1 件）が認められた［APL2-C3G-204 CSR（Week 12） Table 14.1.37.1］。

治験薬の投与中止に至った TEAE 及び試験中止に至った TEAE は認められなかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.36.1、Table 14.1.38.1］。

2.7.6.1.2.6.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.1.2.6.3.1 臨床検査値

臨床検査値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Group 1 及び Group 2 共に血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査のパラメータについてベースラインからの変化量に臨床的に意味のある結果は認められなかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.40、Table 14.1.42、Table 14.1.45、Table 14.1.46］。

2.7.6.1.2.6.3.2 バイタルサイン

バイタルサインの測定値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Group 1 及び Group 2 のバイタルサインのベースラインからの変化量は概ね小さかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.48］。

2.7.6.1.2.6.3.3 心電図

心電図データに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Group 1 及び Group 2 では心電図パラメータにわずかな変化が認められた［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Table 14.1.50］。

2.7.6.1.2.6.3.4 身体所見

身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

スクリーニング時から Week 12 までほとんどの被験者の結果は概ね正常であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 12）Listing 16.2.8.9］。

2.7.6.1.2.7 結論

本試験では腎移植後に疾患再発した C3G／一次性 IC-MPGN を有する患者にペグセタコプランを 12 週間投与し、C3c 染色の減少、タンパク尿（uPCR）の減少、eGFR 及び血清中クレアチニン濃度の安定、C3 の上昇、並びに sC5b-9 の低下が認められた。これは C3G 及び一次性 IC-MPGN の治療薬としてペグセタコプランのさらなる開発を強く裏付ける結果であった。

ペグセタコプランの許容可能な安全性プロファイルが認められ、忍容性は概ね良好であった。

以上のことから、補体活性化に起因する C3G 及び一次性 IC-MPGN の治療薬として、ペグセタコプランは臨床的に意味のある及び意義のあるベネフィットを示すと考えられた。

2.7.6.1.3 52 週の結果の要約

2.7.6.1.3.1 被験者の内訳

52 週の被験者の内訳（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.1-11 に示す。

合計 13 例が組み入れられた［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.1］。被験者の内訳は Group 1 が 10 例、Group 2 が 3 例であった。全体（13 例）の全ての被験者が比較期（評価期間の最初の 12 週間）に治験薬の投与を完了し、10 例（76.9%）が Week 52 まで治験薬の投与を完了した。非比較期に 3 例（23.1%）が治験薬の投与を中止し、試験を中止した。このうち 2 例は Week 52 の腎生検を実施しなかった。

表 2.7.6.1-11 52 週の被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%)		
Part A の比較期			
治験薬を投与した被験者	10 (100)	3 (100)	13 (100)
治験薬の投与を完了した被験者	10 (100)	3 (100)	13 (100)
治験薬の投与を中止した被験者	0	0	0
試験を中止した被験者	0	0	0
Part A の非比較期			
治験薬を投与した被験者	10 (100)	3 (100)	13 (100)
治験薬の投与を継続中の被験者	0	0	0
治験薬の投与を完了した被験者 [a]	8 (80.0)	2 (66.7)	10 (76.9)
治験薬の投与を中止した被験者	2 (20.0)	1 (33.3)	3 (23.1)
試験を中止した被験者	2 (20.0)	1 (33.3)	3 (23.1)

	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
	例数 (%)		
中止理由			
有害事象	1 (10.0)	1 (33.3)	2 (15.4)
治験責任医師の判断	1 (10.0)	0	1 (7.7)

ITT = intent-to-treat
a) Part A を終了し、Part B に参加することを選択した被験者。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Table 14.1.2

2.7.6.1.3.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.6.1.2.2 項を参照。

2.7.6.1.3.3 有効性

2.7.6.1.3.3.1 副次評価項目

2.7.6.1.3.3.1.1 腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合

Week 52 の腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.1-12 に示す。

Week 52 に C3c 染色の減少が認められた被験者の割合は、全体で 53.8%（7/13 例、95%信頼区間 25.1～80.8）であった。

Week 52 に C3c 染色の減少が認められた 7 例のうち、6 例は Week 52 に C3c 染色カテゴリーが 0 になり（5 例はベースラインの C3c 染色カテゴリーの 3 が Week 52 に 0、1 例はベースラインの C3c 染色カテゴリーの 2 が Week 52 に 0）、1 例はベースラインの C3c 染色カテゴリーの 3 が Week 52 に 1 になった。

表 2.7.6.1-12 Week 52 の腎生検で C3c 染色が減少した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

C3c 染色の減少	統計量	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	全体 (N=13)
あり	例数 (%)	5 (50.0)	2 (66.7)	7 (53.8)
	95% CI	18.7–81.3	9.4–99.2	25.1–80.8
なし	例数 (%)	4 (40.0)	0	4 (30.8) [a]
該当なし/欠測	例数 (%)	1 (10.0)	1 (33.3)	2 (15.4)

CI = confidence interval; ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat
a) Week 52 の腎生検で C3c 染色が減少しなかった被験者のうち、2 例の治験薬の投与遵守率は 80%未満であった。
注：C3c 染色の減少は、ベースラインと比較して C3c 染色カテゴリーが少なくとも 2 段階の減少と定義した。ベースラインは、Group 1 が治験薬の初回投与前、Group 2 が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。ICEs の開始時又は開始後の C3c 染色は減少なしとみなした。CI は二項分布の正確検定を用いて算出した。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Table 14.1.14.2

ICEs に対応するため治療方針ストラテジー（ICEs の有無に関わらず Week 52 の C3c 染色を収集して解析）を用いて感度解析を実施した。感度解析の結果は主要評価項目の解析結果と同一であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.14.1］。

2.7.6.1.3.3.1.2 推算糸球体濾過量が安定又は改善した被験者の割合

Week 52 までに全体で多くの被験者（9/13 例、69.2%）の eGFR が安定又は改善した［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.16］。3 例は eGFR が安定又は改善しなかったが、このうち 2 例の治験薬の投与遵守率は 80%未満であった。1 例は試験を中止したため結果が欠測していた。

2.7.6.1.3.3.1.3 血清中クレアチニン濃度が安定又は改善した被験者の割合

Week 52 までに全体で多くの被験者（9/13 例、69.2%）の血清中クレアチニン濃度が安定又は改善した［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.18］。3 例は血清中クレアチニン濃度が安定又は改善しなかったが、このうち 2 例の治験薬の投与遵守率は 80%未満であった。1 例は試験を中止したため結果が欠測していた。

2.7.6.1.3.3.1.4 推算糸球体濾過量及び血清中クレアチニン濃度のベースラインからの変化量及び変化率

評価期間の eGFR 及び血清中クレアチニン濃度は全体的に安定していた。eGFR の平均値（SD）はベースラインの 52.3（12.11）mL/min/1.73 m^2 が Week 52 に 57.3（25.12）mL/min/1.73 m^2 に変化し、中央値は 50.5 mL/min/1.73 m^2 が 58.5 mL/min/1.73 m^2 に変化した。血清中クレアチニン濃度の平均値（SD）はベースラインの 1.525（0.2989）mg/dL が Week 52 に 1.558（0.6667）mg/dL に変化した［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.15、Table 14.1.17］。

2.7.6.1.3.3.2 探索的評価項目

本項では探索的評価項目（2.7.6.1.1 項、評価項目参照）のうち、タンパク尿（uPCR）に関する評価項目の結果を記載する。

その他の探索的評価項目は APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Section 11.4.1.3.4 及び Section 11.4.1.3.5 を参照。

2.7.6.1.3.3.2.1 タンパク尿が 50%以上減少した被験者の割合（ベースラインのタンパク尿が基準値上限を超える被験者が対象）

全ての被験者（13 例：Group 1 が 10 例及び Group 2 が 3 例）のベースラインのタンパク尿は ULN を超えていた。

24 時間蓄尿でタンパク尿が 50%以上減少した被験者の割合は、Week 48 では全体で 23.1%［3/13 例（いずれも Group 1）］であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.20.1］。

早朝第一尿検体（3 回の平均値）でタンパク尿が 50%以上減少した被験者の割合は、Week 52 では全体で 23.1%［3/13 例（いずれも Group 1）］であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.20.2］。

2.7.6.1.3.3.2.2 タンパク尿が臨床的完全寛解した被験者の割合（ベースラインのタンパク尿が基準値上限を超える被験者が対象）

臨床的完全寛解はタンパク尿の正常化（uPCR が 200 mg/g 未満）と定義した。

24 時間蓄尿でタンパク尿が臨床的完全寛解した被験者の割合は、Week 48 では全体で 7.7%［1/13 例（Group 1）、95%信頼区間 0.3～44.5］であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.21.1］。

早朝第一尿検体（3 回の平均値）でタンパク尿が臨床的完全寛解した被験者の割合は、Week 52 では全体で 7.7%［1/13 例（Group 1）、95%信頼区間 0.3～44.5］であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.21.2］。

2.7.6.1.3.3.2.3 タンパク尿の変化量及び変化率

52 週の評価では、全体の uPCR の 24 時間蓄尿（10 例）の平均値（SD）はベースラインの 1836.00（1083.966）mg/g が Week 48 に 2426.50（2501.511）mg/g に変化し、早朝第一尿検体（3 回の平均値）（10 例）の平均値（SD）はベースラインの 1660.83（1500.906）mg/g が Week 52 に 1905.50（2902.166）mg/g に変化した［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.19.1、Table 14.1.19.2］。

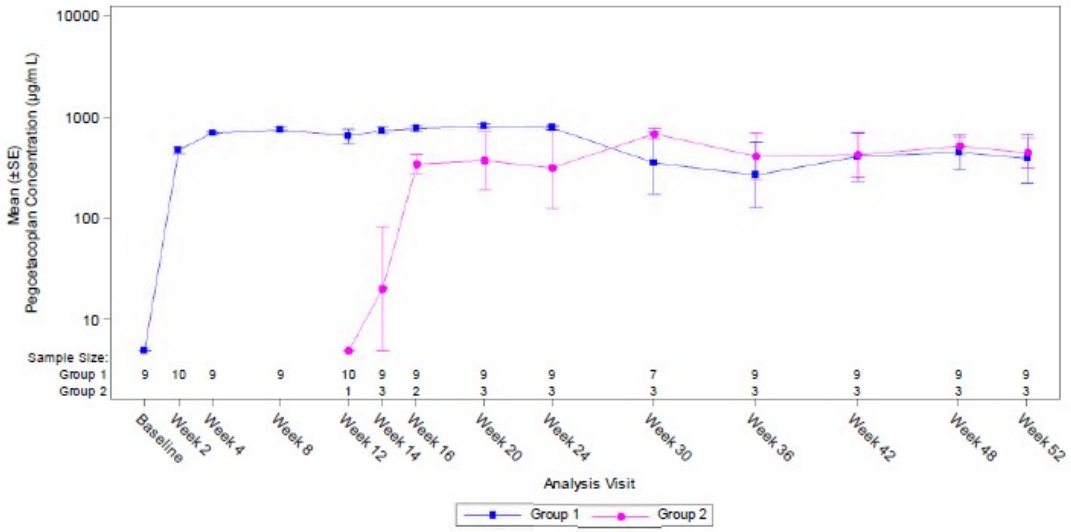
タンパク尿の変化量及び変化率については、サブグループ解析（ベースラインの uPCR が 1000 mg/g 未満、又は 1000 mg/g 以上）も実施した。その結果、ベースラインの uPCR が 1000 mg/g 以上のサブグループでは、Group 1 の uPCR の早朝第一尿検体（3 回の平均値）（4 例）の平均値（SD）はベースラインの 2390.42（678.985）mg/g が Week 52 に 1094.42（975.534）mg/g に変化し、タンパク尿が約 55%減少した［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.19.4］。

2.7.6.1.3.4 薬物動態

血清中ペグセタコプラン濃度の時間推移（平均値±SE）（PK 解析対象集団）を図 2.7.6.1-4 に示す。

血清中ペグセタコプラン濃度は治験薬の初回投与後の Week 4 から Week 8 の間に定常状態に達した。血清中ペグセタコプラン濃度の平均値は、Group 1 の Week 4 から Week 52 までが 602.13～815.33 μg/mL の範囲で、Group 2 の Week 16 から Week 52 までが 349.00～686.67 μg/mL の範囲であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.52］。

図 2.7.6.1-4　血清中ペグセタコプラン濃度－時間推移（平均値±SE、対数線形スケール）（PK 解析対象集団）



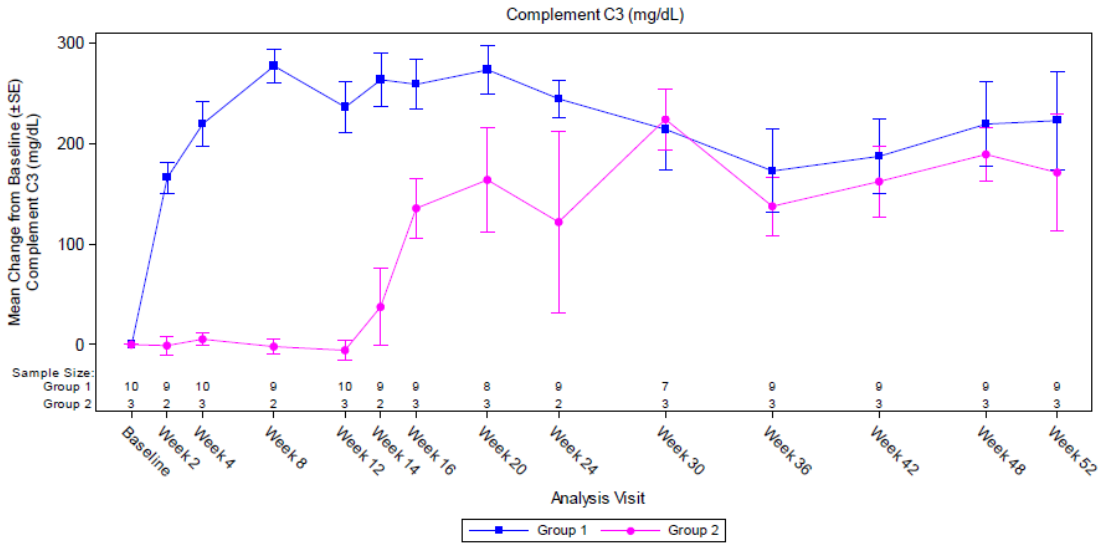
BLQ = below the limit of quantification; LLOQ = lower limit of quantification; PK = pharmacokinetic; SE = standard error
注：測定値が BLQ の場合は測定値を LLOQ/2 とした（LLOQ = 10 µg/mL）。ベースラインは、Group 1 が治験薬の初回投与前、Group 2 が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Figure 14.2.3

2.7.6.1.3.5　薬力学

C3 のベースラインからの変化量の時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）を図 2.7.6.1-5 に、sC5b-9 のベースラインからの変化率の時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）を図 2.7.6.1-6 に示す。

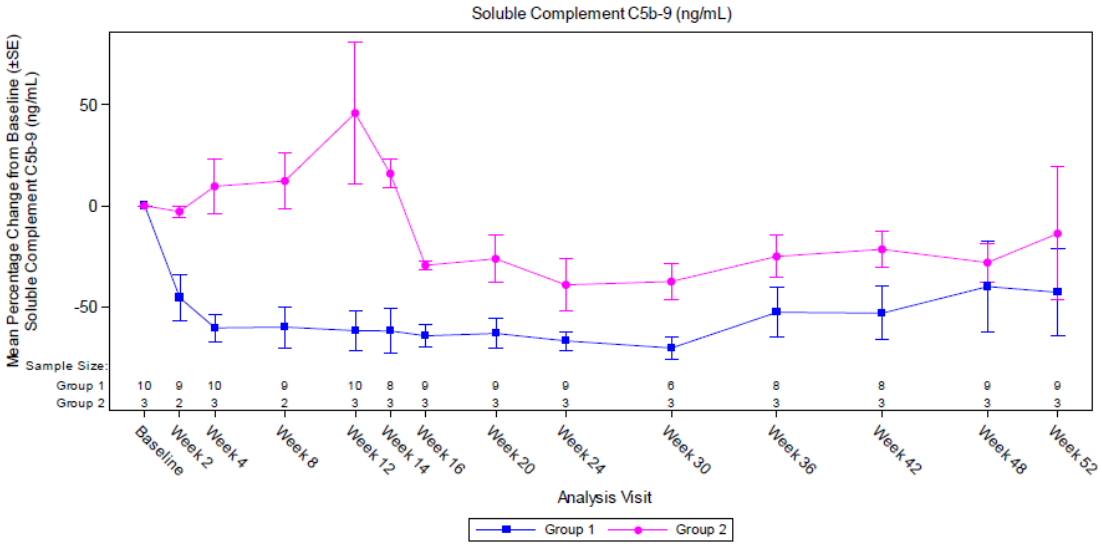
全体の C3 の平均値（SD）はベースラインでは 70.08（41.982）mg/dL であったが、Week 52 では 280.17（133.154）mg/dL に上昇した。全体の sC5b-9 の平均値（SD）はベースラインでは 525.4（954.94）ng/mL であったが、ペグセタコプランの投与により Week 52 では 151.0（101.19）ng/mL に低下した［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.53］。ペグセタコプランの投与は C3a 及び AH50 の平均値に一貫した影響を及ぼさなかった。また、ペグセタコプランの投与は C3b/iC3b、C4、C5a 及び CH50 の平均値に意味のある影響を及ぼさなかった。

図 2.7.6.1-5　C3 のベースラインからの変化量ー時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）



PD = pharmacodynamic; SE = standard error
注：ベースラインは、Group 1 が治験薬の初回投与前、Group 2 が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Erratum Figure 14.2.9

図 2.7.6.1-6　sC5b-9 のベースラインからの変化率ー時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）



PD = pharmacodynamic; sC5b-9 = soluble C5b9 complex; SE = standard error
注：ベースラインは、Group 1 が治験薬の初回投与前、Group 2 が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Erratum Figure 14.2.10

2.7.6.1.3.6 免疫原性

本試験では ADA 反応について、抗ペグセタコプランペプチド抗体及び抗 PEG 抗体はいずれも陽性（治験薬投与下で発現及び増強反応を含む）の被験者は認められなかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.54、Table 14.1.55］。

2.7.6.1.3.7 安全性

2.7.6.1.3.7.1 曝露状況

Part A の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.1-13 に示す。

全体の治験薬の投与期間の平均値（SD）は 311.7（81.25）日で、総投与量の平均値（SD）は 87,812.3（26,275.26）mg であった。

全体（13 例）では全ての被験者が少なくとも 1 回投与を受けた。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。

表 2.7.6.1-13 Part A の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

		Part A 比較期	Part A 非比較期			全被験者（ペグセタコプランの初回投与後）
	統計量	Group 1 (N=10)	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	合計 (N=13)	全体 (N=13)
総投与量 (mg)	例数	10	10	3	13	13
	平均値 (SD)	24948.0 (2715.56)	67176.0 (29000.90)	73440.0 (7787.99)	68621.5 (25464.56)	87812.3 (26275.26)
	中央値	25920.0	84240.0	71280.0	82080.0	97200.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	25920.0, 25920.0	42120.0, 86400.0	66960.0, 82080.0	66960.0, 86400.0	68040.0, 112320.0
	最小値, 最大値	17280, 25920	2160, 86400	66960, 82080	2160, 86400	28080, 112320
投与期間 (日)[a]	例数	10	10	3	13	13
	平均値 (SD)	80.3 (3.33)	244.5 (86.07)	255.3 (7.09)	247.0 (74.75)	311.7 (81.25)
	中央値	81.0	277.0	254.0	277.0	361.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	81.0, 81.0	277.0, 277.0	249.0, 263.0	254.0, 277.0	263.0, 361.0
	最小値, 最大値	71, 83	4, 277	249, 263	4, 277	88, 362
少なくとも 1 回投与した被験者	例数 (%)	10 (100)	10 (100)	3 (100)	13 (100)	13 (100)
少なくとも 1 回投与を忘れた被験者	例数 (%)	2 (20.0)	5 (50.0)	2 (66.7)	7 (53.8)	8 (61.5)
1 回以上投与が不完全だった被験者	例数 (%)	1 (10.0)	2 (20.0)	0	2 (15.4)	2 (15.4)
少なくとも 1 回投与が中断された被験者	例数 (%)	3 (30.0)	1 (10.0)	0	1 (7.7)	3 (23.1)

SD = standard deviation
a) ペグセタコプランの投与期間 (日) = (最終投与日−初回投与日+ 1)
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Table 14.1.11.2

2.7.6.1.3.7.2 有害事象

2.7.6.1.3.7.2.1 有害事象発現例数の概要

Part A の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.1-14 に示す。

全体（13 例）のうち、11 例（84.6%）に TEAE が認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 5 例（38.5%）に認められた。注入手技と関連ありと判断された TEAE は 2 例（15.4%）に認められた。治験薬の投与中断に至った TEAE は 4 例（30.8%）に認められ、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び試験中止に至った TEAE は各 1 例（7.7%）に認められた。死亡に至った TEAE は認められなかった。拒絶反応は 2 例（15.4%）に認められた。移植片機能損失は認められなかった。

表 2.7.6.1-14 Part A の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）

	Part A 比較期	Part A 非比較期			全被験者（ペグセタコプランの初回投与後）
	Group 1 (N=10)	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	合計 (N=13)	全体 (N=13)
	例数 (%)				
全ての TEAE	7 (70.0)	8 (80.0)	3 (100)	11 (84.6)	11 (84.6)
治験薬と関連ありと判断された TEAE	3 (30.0)	3 (30.0)	1 (33.3)	4 (30.8)	5 (38.5)
注入手技と関連ありと判断された TEAE	1 (10.0)	0	1 (33.3)	1 (7.7)	2 (15.4)
重篤な TEAE	5 (50.0)	5 (50.0)	0	5 (38.5)	6 (46.2)
重度の TEAE	3 (30.0)	2 (20.0)	0	2 (15.4)	4 (30.8)
注入部位反応に該当する TEAE	1 (10.0)	0	1 (33.3)	1 (7.7)	2 (15.4)
治験薬の投与中止に至った TEAE	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
治験薬の投与中断に至った TEAE	1 (10.0)	3 (30.0)	0	3 (23.1)	4 (30.8)
試験中止に至った TEAE	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
死亡に至った TEAE	0	0	0	0	0
拒絶反応	0	2 (20.0)	0	2 (15.4)	2 (15.4)
移植片機能損失	0	0	0	0	0

TEAE = treatment emergent adverse event

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 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。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。重症度の判定が欠測又は不明の TEAE は重度として取り扱った。また、重篤度の判定が欠測の TEAE は重篤として取り扱った。

Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Table 14.1.29.2

2.7.6.1.3.7.2.2 比較的よくみられる有害事象

Part A の全体で 2 例以上に認められた TEAE を表 2.7.6.1-15 に示す。

全体で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（9 例、69.2%）で、次いで「腎および尿路障害」（7 例、53.8%）であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.30.2］。

全体で最もよくみられた TEAE は急性腎障害（4 例、30.8%）で、次いで貧血（3 例、23.1%）及び COVID-19（3 例、23.1%）であった。

表 2.7.6.1-15 Part A の全体で 2 例以上に認められた TEAE（安全性解析対象集団）

	Part A 比較期	Part A 非比較期			全被験者（ペグセタコプランの初回投与後）
	Group 1 (N=10)	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	合計 (N=13)	全体 (N=13)
PT	例数 (%) 件数				
全ての TEAE	7 (70.0) 56	8 (80.0) 61	3 (100) 15	11 (84.6) 76	11 (84.6) 132
急性腎障害	1 (10.0) 2	2 (20.0) 3	1 (33.3) 1	3 (23.1) 4	4 (30.8) 6
貧血	1 (10.0) 1	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2	3 (23.1) 3
COVID-19	2 (20.0) 2	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	3 (23.1) 3
不安	0	2 (20.0) 2	0	2 (15.4) 2	2 (15.4) 2
血中クレアチニン増加	0	2 (20.0) 2	0	2 (15.4) 2	2 (15.4) 2
咳嗽	1 (10.0) 1	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	2 (15.4) 2
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (10.0) 1	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	2 (15.4) 2
下痢	1 (10.0) 1	1 (10.0) 1	1 (33.3) 2	2 (15.4) 3	2 (15.4) 4
高血圧	1 (10.0) 1	2 (20.0) 2	0	2 (15.4) 2	2 (15.4) 3
低カルシウム血症	0	2 (20.0) 2	0	2 (15.4) 2	2 (15.4) 2
低血圧	0	2 (20.0) 2	0	2 (15.4) 2	2 (15.4) 2
上咽頭炎	0	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2	2 (15.4) 2
悪心	1 (10.0) 1	0	1 (33.3) 1	1 (7.7) 1	2 (15.4) 2
中毒性腎症	1 (10.0) 1	2 (20.0) 2	0	2 (15.4) 2	2 (15.4) 3
口腔咽頭痛	0	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2	2 (15.4) 2
肺炎	0	2 (20.0) 2	0	2 (15.4) 2	2 (15.4) 2
処置による疼痛	1 (10.0) 1	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	2 (15.4) 2
腎機能障害	1 (10.0) 1	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2	2 (15.4) 3

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

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 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。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。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。

Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Table 14.1.31.2

2.7.6.1.3.7.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象、注入手技と関連ありと判断された有害事象

Part A に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.1-16 に、注入手技と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.1-17 に示す。

全体（13 例）のうち、治験薬と関連ありと判断された TEAE は 5 例（38.5%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は急性腎障害（3 例、23.1%）及び下痢（2 例、15.4%）であった。注入手技と関連ありと判断された TEAE は 2 例（15.4%）に認められ、PT の内訳は注入部位発疹、注入部位腫脹及び斑状出血（各 1 例、7.7%）であった。なお、注入部位発疹及び注入部位腫脹はいずれも同一被験者に発現した。

表 2.7.6.1-16 Part A に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

	Part A 比較期	Part A 非比較期			全被験者（ペグセタコプランの初回投与後）
	Group 1 (N=10)	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	合計 (N=13)	全体 (N=13)
PT	例数 (%) 件数				
治験薬と関連ありと判断された TEAE	3 (30.0) 33	3 (30.0) 7	1 (33.3) 7	4 (30.8) 14	5 (38.5) 47
急性腎障害	1 (10.0) 2	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2	3 (23.1) 4
中毒性腎症	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
腎機能障害	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
貧血	0	0	1 (33.3) 1	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
好中球減少症	1 (10.0) 1	0	0	0	1 (7.7) 1
下痢	1 (10.0) 1	1 (10.0) 1	1 (33.3) 1	2 (15.4) 2	2 (15.4) 3
悪心	0	0	1 (33.3) 1	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
直腸出血	0	0	1 (33.3) 1	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
インフルエンザ	1 (10.0) 1	0	0	0	1 (7.7) 1
肺炎	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
注入部位発疹	1 (10.0) 23	0	0	0	1 (7.7) 23
注入部位腫脹	1 (10.0) 4	0	0	0	1 (7.7) 4
体重減少	1 (10.0) 1	0	0	0	1 (7.7) 1
低カルシウム血症	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
低マグネシウム血症	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
口腔咽頭痛	0	0	1 (33.3) 1	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
斑状出血	0	0	1 (33.3) 1	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1

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

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 56 日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。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。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。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Table 14.1.32.2

表 2.7.6.1-17 Part A に認められた注入手技と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

	Part A 比較期	Part A 非比較期			全被験者（ペグセタコプランの初回投与後）
	Group 1 (N=10)	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	合計 (N=13)	全体 (N=13)
PT	例数 (%) 件数				
注入手技と関連ありと判断された TEAE	1 (10.0) 27	0	1 (33.3) 1	1 (7.7) 1	2 (15.4) 28
注入部位発疹	1 (10.0) 23	0	0	0	1 (7.7) 23
注入部位腫脹	1 (10.0) 4	0	0	0	1 (7.7) 4
斑状出血	0	0	1 (33.3) 1	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event
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 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。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。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。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Table 14.1.33.2

2.7.6.1.3.7.2.4 重症度別の有害事象

全体（13 例）のうち、重症度が軽度の TEAE は 3 例（23.1%）、中等度の TEAE は 4 例（30.8%）、重度の TEAE は 4 例（30.8%）に認められた。重度の TEAE は肺炎、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、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［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.35.2］。疾患進行及び坐骨神経痛を除く重度の TEAE は、いずれも重篤な TEAE であった。

重度の TEAE について治験担当医師が治験薬との因果関係を「関連なし」又は注入手技との関連を「関連なし」と判断した TEAE はニューモシスチス・イロベチイ感染、疾患進行、脊柱管狭窄症、坐骨神経痛、心不全及び腎尿細管障害であった。また、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を「関連あり」と判断されたが、注入手技との関連は「関連なし」と判断された。

2.7.6.1.3.7.2.5 死亡

死亡は認められなかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.39.2］。

2.7.6.1.3.7.2.6 重篤な有害事象

Part A に認められた重篤な TEAE を表 2.7.6.1-18 に示す。重篤な TEAE の叙述は 2.7.6.1.4 項に示す。

全体（13 例）のうち、6 例（46.2%）に 17 件の重篤な TEAE が認められた。2 例以上に認められた重篤な TEAE 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。中毒性腎症（2 例のうち 1 例）、急性腎障害（3 例のうち 2 例）、肺炎、好中球減少症及び下痢について治験担当医師は治験薬との因果関係を「関連あり」と判断したが、治験依頼者は交絡因子又は基礎疾患により「関連なし」と判断した。急性腎障害（3 例のうち 1 例）、腎尿細管障害、ニューモシスチス・イロベチイ感染、尿路閉塞、陰部単純ヘルペス、中毒性腎症（2 例のうち 1 例）、脊柱管狭窄症、心不全及び細菌性関節炎は「関連なし」と判断された。中毒性腎症の 1 例を除くその他の重篤な TEAE はいずれも入院又は既に入院中の場合その延長を必要とした。死亡に至った重篤な TEAE、生命を脅かす重篤な TEAE、正常な生活機能の遂行の持続的又は重大な不能若しくはその能力の大幅な低下につながる重篤な TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.1-18 Part A に認められた重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	Part A 比較期	Part A 非比較期			全被験者（ペグセタコプランの初回投与後）
	Group 1 (N=10)	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	合計 (N=13)	全体 (N=13)
	例数 (%) 件数				
重篤な TEAE	5 (50.0) 7	5 (50.0) 10	0	5 (38.5) 10	6 (46.2) 17
腎および尿路障害	3 (30.0) 4	3 (30.0) 4	0	3 (23.1) 4	4 (30.8) 8
急性腎障害	1 (10.0) 2	2 (20.0) 2	0	2 (15.4) 2	3 (23.1) 4
中毒性腎症	1 (10.0) 1	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	2 (15.4) 2
腎尿細管障害	1 (10.0) 1	0	0	0	1 (7.7) 1
尿路閉塞	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
感染症および寄生虫症	1 (10.0) 1	3 (30.0) 4	0	3 (23.1) 4	3 (23.1) 5
細菌性関節炎	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
陰部単純ヘルペス	1 (10.0) 1	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 2
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
肺炎	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
血液およびリンパ系障害	1 (10.0) 1	0	0	0	1 (7.7) 1
好中球減少症	1 (10.0) 1	0	0	0	1 (7.7) 1
心臓障害	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
心不全	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
胃腸障害	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1
下痢	0	1 (10.0) 1	0	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1

SOC PT	Part A 比較期	Part A 非比較期			全被験者（ペグセタコプランの初回投与後）
	Group 1 (N=10)	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=3)	合計 (N=13)	全体 (N=13)
	例数 (%) 件数				
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0) 1	0	0	0	1 (7.7) 1
脊柱管狭窄症	1 (10.0) 1	0	0	0	1 (7.7) 1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event
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 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。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。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。
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Table 14.1.34.2

2.7.6.1.3.7.2.7 治験薬の投与中断、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

全体（13 例）のうち、4 例（30.8%）に治験薬の投与中断に至った TEAE が認められた。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（3 例、23.1%）で、2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った TEAE は COVID-19（2 例、15.4%）のみであった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.37.2］。

Group 1 の 1 例及び Group 2 の 1 例に体重減少が認められ、いずれも治験薬の投与中止及び試験中止に至った［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.3］。いずれの事象も比較期中（1 例はペグセタコプランを投与し、もう 1 例は標準治療を受けた）に発現し、非比較期中（2 例共にペグセタコプランを投与）も継続した。いずれの事象も重症度は中等度、及び非重篤な TEAE で、治験担当医師に治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。

2.7.6.1.3.7.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.1.3.7.3.1 臨床検査値

臨床検査値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

全体的に、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査のパラメータについてベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.40、Table 14.1.42、Table 14.1.45、Table 14.1.46］。

2.7.6.1.3.7.3.2 バイタルサイン

バイタルサインの測定値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Part A の全体のバイタルサインのベースラインからの変化量は全体的に小さかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.48］。

2.7.6.1.3.7.3.3　心電図

心電図データに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Part A の心電図パラメータのベースラインからの変化は全体的に小さかった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Table 14.1.50］。

2.7.6.1.3.7.3.4　身体所見

身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Part A のほとんどの被験者の結果は概ね正常であった［APL2-C3G-204 CSR（Week 52）Listing 16.2.8.9］。

2.7.6.1.3.8　結論

本試験（52 週）では腎移植後に疾患再発した C3G／一次性 IC-MPGN を有する患者にペグセタコプランを 52 週間投与し、C3c 染色の減少、タンパク尿（uPCR）の減少（ベースラインの uPCR は 1000 mg/g 以上）、eGFR 及び血清中クレアチニン濃度の安定、C3 の上昇、並びに sC5b-9 の低下が認められた。これは C3G 及び一次性 IC-MPGN の治療薬としてペグセタコプランのさらなる開発を裏付ける結果であった。

新たな安全性の所見は認められなかった。ペグセタコプランの許容可能な安全性プロファイルが認められ、忍容性は概ね良好であった。

以上のことから、補体活性化に起因する C3G 及び一次性 IC-MPGN の治療薬として、ペグセタコプランは臨床的に意味のある及び意義のあるベネフィットを示すと考えられた。

2.7.6.1.4　叙述

死亡の叙述

死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。

重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を以下に示す。

被験者番号 [redacted]

治験薬	ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与
投与グループ	Group 1
重篤な有害事象（医師記載用語）：叙述記載理由	腎尿細管障害（移植片生検における I1 及び T1 の尿細管炎）：入院又は入院期間の延長 中毒性腎症（腎移植片における重度の尿細管毒性）：重要な医学的事象 急性腎障害（急性腎障害）：入院又は入院期間の延長
年齢、性別、人種、民族、国	3[redacted]歳、女性、報告なし、非ヒスパニック又は非ラテン系、フランス
C3G の初回診断日	20[redacted]年
腎移植日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −257）
C3G の再発日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −245）
関連する病歴（期間）	甲状腺機能低下症（19[redacted]年～継続中） 高血圧（20[redacted]年～継続中） 蛋白尿（20[redacted]年～20[redacted]年） 血尿（20[redacted]年～継続中） 糸球体濾過率減少（20[redacted]年～継続中） 腎移植（20[redacted]年） 移植後発症糖尿病（20[redacted]年～継続中） 代謝性アシドーシス（20[redacted]年～継続中） サイトメガロウイルス感染（20[redacted]年）
関連する併用薬（期間）	levothyroxine sodium（19[redacted]年～継続中） amlodipine besilate（20[redacted]年～継続中） calcium phosphate monobasic/magnesium glycerophosphate/phosphoric acid/sodium phosphate dibasic（20[redacted]年～継続中） pentamidine isethionate（20[redacted]年～継続中） mycophenolate mofetil（20[redacted]年～20[redacted]年） irbesartan（20[redacted]年～20[redacted]年） lansoprazole（20[redacted]年～継続中） sodium bicarbonate（20[redacted]年～継続中） tacrolimus monohydrate（20[redacted]年～20[redacted]年） pneumococcal vaccine conj（20[redacted]年～20[redacted]年） prednisone（20[redacted]年～20[redacted]年） phenoxymethylpenicillin（20[redacted]年～20[redacted]年） hib vaccine（20[redacted]年～20[redacted]年） mycophenolate mofetil（20[redacted]年～20[redacted]年） influenza vaccine（20[redacted]年～20[redacted]年） tacrolimus monohydrate（20[redacted]年～20[redacted]年） covid-19 vaccine（20[redacted]年～20[redacted]年） tacrolimus monohydrate（20[redacted]年～20[redacted]年） prednisone（20[redacted]年～継続中） tacrolimus monohydrate（20[redacted]年～継続中） mycophenolate mofetil（20[redacted]年～継続中） valganciclovir（20[redacted]年～20[redacted]年） calcium（20[redacted]年～20[redacted]年） colecalciferol（20[redacted]年～継続中）
関連する処置（日付）	腎生検（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

無作為化日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）
治験薬の初回投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）
治験薬の最終投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 362）
試験参加状況、日付	試験中止、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 435）

C3G＝C3 glomerulopathy
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12), (Week 52) Section 14.3.3

本被験者は3[redacted]歳の女性（人種の報告なし）であり、入院又は入院期間の延長が必要な重篤な有害事象である腎尿細管障害及び急性腎障害、並びに重要な医学的事象である中毒性腎症が発現した。腎尿細管障害は、Week 12 の治験総括報告書で移植拒絶反応として報告された事象が、データベース固定後に移植片合併症に事象名が変更されたもので、さらに Week 52 の治験総括報告書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。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、被験者は Group 1 に無作為に割り付けられ、標準治療と併用でペグセタコプランの投与を開始した。

ベースライン（Day 1）の臨床検査の結果、血清クレアチニン 1.1 mg/dL（基準値範囲：0.5～0.7 mg/dL）、uPCR 203.67 mg/g（基準値範囲：0～199 mg/g）、eGFR 65 mL/min/1.73 m^2（基準値：60 mL/min/1.73 m^2 以上）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）、臨床検査の結果、血清クレアチニン 1.2 mg/dL、eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）、臨床検査の結果、血清クレアチニン 1.2 mg/dL、eGFR 61 mL/min/1.73 m^2 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 61）、非重篤な有害事象である軽度の腎機能障害が発現した。バイタルサインは血圧 132/81 mmHg、心拍数 69 beats/min、呼吸数 20 breaths/min、体温 36.5℃であった。臨床検査の結果、血清クレアチニン 1.5 mg/dL、uPCR 241 mg/g、eGFR 46 mL/min/1.73 m^2 であった。本事象に対して薬剤（詳細不明）が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）、ペグセタコプランの 23 回目の投与後に、重篤な有害事象である重度の腎尿細管障害（移植片生検における I1 及び T1 の尿細管炎）と診断された。腎尿細管障害発現前の直近の治験薬投与は発現日当日（Day 83）であった。Day 83 のバイタルサインは血圧 132/73 mmHg、心拍数 73 beats/min、呼吸数 20 breaths/min、体温 36.4℃であった。同日、治験実施計画書に従い Week 12 の生検を実施し、院内の病理検査報告書に基づき、境界型細胞拒絶反応の疑いと治験責任医師により診断された。治験責任医師によると、定義上、本事象は真の拒絶反応ではなかった。被験者は methylprednisolone 1 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 1 回静脈内投与され、その後 prednisone を 70 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、60 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、50 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、40 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）で 1 日 1 回経口投与された。

重篤な有害事象である腎尿細管障害に対する治験薬の処置はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）、非重篤な有害事象である腎機能障害の重症度が中等度に悪化した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 154）、重篤な有害事象である腎尿細管障害は消失した。同日、規定外の腎生検を実施し、広範な細胞質の微小空胞変性に関連する尿細管損傷の徴候が認められ、上皮毒性が疑われた。拒絶反応の徴候は認められなかった。同日（Day 154）、ペグセタコプランの43 回目の投与後に、医学的に重要な重篤な有害事象である重度の中毒性腎症と診断された。

中毒性腎症発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 152）であった。被験者は引き続き prednisone を 30 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、20 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、10 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 1 日 1 回経口投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、中毒性腎症のためペグセタコプランの投与を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 173）、ペグセタコプランの 44 回目の投与後に、重篤な有害事象である中等度の急性腎障害が認められた。急性腎障害発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 174）、急性腎障害のため被験者は入院した。

急性腎障害に対する治療の報告はなかった。

急性腎障害発現前にペグセタコプランの投与は中断されていたため［中断前の直近の投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）］、急性腎障害に対する治験薬の処置は該当なしであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 176）、重篤な有害事象である急性腎障害は消失し、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 201）、再度腎生検を実施したが結果は報告されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 308）、重篤な有害事象である中毒性腎症は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 313）、非重篤な有害事象である腎機能障害は後遺症を伴い消失した。同日、ペグセタコプランの投与が再開された。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）に Part A 比較期のペグセタコプランの投与を完了し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）に Part A 比較期を完了した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）に Part A 非比較期のペグセタコプランの投与を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 362）にペグセタコプランの投与を中止した。直近の治験薬投与は中止日と同日であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 435）、被験者は医師の判断により試験を中止した。

治験責任医師は、重篤な有害事象である腎尿細管障害とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（unlikely related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。治験責任医師は腎尿細管障害のその他の要因として腎移植との関連の可能性を挙げた。

治験責任医師は、重篤な有害事象である中毒性腎症とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（possibly related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。その他の要因は示されなかった。

治験責任医師は、重篤な有害事象である急性腎障害とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（possibly related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。治験責任医師は急性腎障害のその他の要因として免疫抑制剤の過量投与を挙げた。被験者は免疫抑制療法として、tacrolimus monohydrate を 4 mg（20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月[redacted]日）、3 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、3.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、5.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、6.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、6 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、5.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）で 1 日 2 回経口投与、5.75 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、7 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、6.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、6 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、6.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）で 1 日 1 回経口投与、mycophenolate mofetil を 1250 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、1000 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、500 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）で 1 日 2 回経口投与、prednisone を 10 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、7.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）で 1 日 1 回経口投与、belatacept を 10 mg/kg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）で 2 週に 1 回静脈内投与及び 6 mg/kg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）で 4 週に 1 回静脈内投与された。

治験依頼者は、重篤な有害事象である腎尿細管障害、中毒性腎症及び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（not related）」と判断した。腎尿細管障害、中毒性腎症及び急性腎障害のその他の要因として、腎移植による拒絶反応、それに伴う腎機能の低下及び腎移植後の免疫抑制療法の可能性を挙げた。なお、Week 12 の治験総括報告書では移植片合併症のその他の要因として、腎移植の合併症として発現し、また免疫抑制療法による可能性を挙げた。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

Date (study day)	Serum creatinine, mg/dL (reference range: 0.5–0.7 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥60 mL/min/1.73 m^2)	uPCR, mg/g (reference range:0–199 mg/g)
[redacted]20[redacted] (−29)	1.1	66	NR
[redacted]20[redacted] (−17)	1.1	67	159.67
[redacted]20[redacted] (1)	1.1	65	203.67
[redacted]20[redacted] (12)	1.2	60	154.67
[redacted]20[redacted] (36)	1.2	61	233.67
[redacted]20[redacted] (61)	1.5	46	241
[redacted]20[redacted] (69)	NR	NR	184
[redacted]20[redacted] (78)	NR	NR	238.67
[redacted]20[redacted] (83)	1.6	40	NR

Date (study day)	Serum creatinine, mg/dL (reference range: 0.5–0.7 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥60 mL/min/1.73 m^2)	uPCR, mg/g (reference range:0–199 mg/g)
[redacted] 20[redacted] (103)	1.2	58	216.33
[redacted] 20[redacted] (124)	1.2	61	355.33
[redacted] 20[redacted] (141)	1.9	35	142
[redacted] 20[redacted] (153)	NR	NR	253
[redacted] 20[redacted] (162)	1.6	40	208
[redacted] 20[redacted] (181)	NR	NR	364.67
[redacted] 20[redacted] (195)	NR	NR	141
[redacted] 20[redacted] (204)	1.7	39	251.33
[redacted] 20[redacted] (223)	NR	NR	317.5
[redacted] 20[redacted] (237)	NR	NR	166.33
[redacted] 20[redacted] (257)	1.2	59	265.67
[redacted] 20[redacted] (265)	NR	NR	186.67
[redacted] 20[redacted] (279)	NR	NR	326.67
[redacted] 20[redacted] (288)	1.9	34	552.33
[redacted] 20[redacted] (300)	NR	NR	619.33
[redacted] 20[redacted] (311)	NR	NR	627
[redacted] 20[redacted] (312)	NR	NR	625
[redacted] 20[redacted] (313)	1.9	34	781
[redacted] 20[redacted] (334)	2.2	29	927.67
[redacted] 20[redacted] (348)	NR	NR	443.67
[redacted] 20[redacted] (358)	2.5	24	532.33
[redacted] 20[redacted] (371)	3.1	19	557
[redacted] 20[redacted] (435)	2.6	23	417.67

eGFR = estimated glomerular filtration rate; NR = not reported; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio

被験者番号 [redacted]

治験薬	ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与
投与グループ	Group 1
重篤な有害事象（医師記載用語）：叙述記載理由	肺炎（肺炎）：入院又は入院期間の延長 心不全（心不全）：入院又は入院期間の延長 ニューモシスチス・イロベチイ感染（発熱を伴うニューモシスチス・イロベチイ感染）：入院又は入院期間の延長 急性腎障害（急性腎障害）：入院又は入院期間の延長
年齢、性別、人種、民族、国	6[redacted]歳、男性、白人、非ヒスパニック又は非ラテン系、スペイン
IC-MPGN の初回診断日	20[redacted]年[redacted]月
腎移植日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1785）
関連する病歴（期間）	糸球体濾過率減少（19[redacted]年～継続中） 血尿（19[redacted]年～継続中） 蛋白尿（19[redacted]年～継続中） 薬物過敏症（19[redacted]年～継続中） ダニアレルギー（19[redacted]年～継続中） 高血圧（19[redacted]年～継続中） 左脚ブロック（20[redacted]年～継続中） 上室性頻脈（20[redacted]年～20[redacted]年） ビタミン D 欠乏（20[redacted]年～継続中） 腎移植（20[redacted]年） 赤血球増加症（20[redacted]年～継続中） 不眠症（20[redacted]年～継続中） 脂漏性角化症（20[redacted]年～20[redacted]年）
関連する併用薬（期間）	tacrolimus（20[redacted]年～20[redacted]年） mycophenolate sodium（20[redacted]年～20[redacted]年） prednisone（20[redacted]年～継続中） calcifediol（20[redacted]年～継続中） famotidine（20[redacted]年～継続中） lormetazepam（20[redacted]年～継続中） pneumococcal vaccine conj（20[redacted]年～20[redacted]年） lisinopril（20[redacted]年～20[redacted]年） amlodipine（20[redacted]年～継続中） acetylsalicylic acid（20[redacted]年～20[redacted]年） influenza vaccine（20[redacted]年～20[redacted]年） phenoxymethylpenicillin potassium（20[redacted]年～継続中） acetylsalicylic acid（20[redacted]年～継続中）
関連する処置（日付）	心臓アブレーション（20[redacted]年[redacted]月） 凍結療法（20[redacted]年[redacted]月）
無作為化日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）
治験薬の初回投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）
治験薬の最終投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365）
試験参加状況、日付	継続中

IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 52) Section 14.3.3

本被験者は6[redacted]歳の白人男性であり、入院又は入院期間の延長が必要な重篤な有害事象である肺炎、心不全、ニューモシスチス・イロベチイ感染及び急性腎障害が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、被験者はGroup 1に無作為に割り付けられ、標準治療と併用でペグセタコプランの投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 172）、ペグセタコプランの49回目の投与後に、重篤な有害事象である重度の肺炎が発現した。肺炎発現前の直近の治験薬投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 172）、鼻漏を伴う呼吸困難のため、被験者は入院した。非重篤な中等度の低血圧も認められた。医療機関到着時、急性呼吸不全が認められ、肺の聴診で気管支反応性の亢進を確認した。人工呼吸器の必要はなかった。臨床検査の結果、赤血球数3.53 M/μL（基準値範囲：4.2～5.6 M/μL）、ヘモグロビン10.3 g/dL（基準値範囲：13.0～16.8 g/dL）、ヘマトクリット31.6%（基準値範囲：39.1%～49.7%）、赤血球分布幅（RDW）16.4%（基準値範囲：12%～14.6%）、白血球数8.8 K/μL（基準値範囲：4.0～11.3 K/μL）、好中球数8.3 K/μL（基準値範囲：1.8～7.4 K/μL）、好中球百分率94.1%（基準値範囲：41.5%～72.0%）、リンパ球数0.2 K/μL（基準値範囲：1.2～4.0 K/μL）、リンパ球百分率2.0%（基準値範囲：20.1%～47%）、単球百分率3.7%（基準値範囲：4.4%～10.9%）、好酸球百分率0（基準値範囲：0.4%～6.5%）、クレアチニン2.46 μg/dL（基準値範囲：0.70～1.20 μg/dL）、GFR 26 mL/min/1.73 m^2（基準値：60 mL/min/1.73 m^2以上）、C-反応性蛋白（CRP）7.78 mg/dL（基準値範囲：0.10～0.50 mg/dL）、カリウム6.49 mEq/L（基準値範囲：3.50～5.10 mEq/L）及び6.3 mEq/L（基準値範囲：3.4～5.1 mEq/L）、乳酸3.5 mmol/L（基準値範囲：0.4～0.8 mmol/L）、総蛋白4.9 g/dL（基準値範囲：6.4～8.3 g/dL）、アルブミン3.0 g/dL（基準値範囲：3.5～5.0 g/dL）であった。動脈血ガス分析の結果は、pH 7.19（基準値範囲：7.35～7.45）、pO_2 18 mm Hg（基準値範囲：83～108 mm Hg）、HCO_3 16.8 mmol/L（基準値範囲：21.0～28.0 mmol/L）、TCO_2 18.2 mmol/L（基準値範囲：19～24 mmol/L）、過剰塩基−11.1 mmol/L（基準値範囲：−2.0～3.0 mmol/L）、細胞外液過剰塩基−11.4 mmol/L（基準値範囲：−3.0～3.0 mmol/L）、重炭酸ナトリウム14.0 mmol/L（基準値範囲：22.0～26 mmol/L）、酸素飽和度16.5%（基準値範囲：94%～98%）、ヘモグロビン15.3 g/dL（基準値範囲：13～17 g/dL）、酸化ヘモグロビン25.0%（基準値範囲：90%～95%）、還元ヘモグロビン74.8%（基準値範囲：2%～6%）であった。胸部X線検査の結果、右肺底部の肺炎が認められた。血液及び喀痰培養の結果は陰性であった。尿検査の結果は肺炎球菌抗原陽性（レンサ球菌検査陽性）及びレジオネラ抗原陰性であった。

高流量鼻カニュラによる酸素療法を開始すると共に、被験者は肺炎に対する治療としてmeropenem 1 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）及びlinezolid 600 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を1日2回静脈内投与、低血圧に対する治療としてhydrocortisone sodium phosphate 37.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を6時間間隔で静脈内投与された。高流量鼻カニュラ酸素療法の必要はまだあったが、治療を開始して最初の24時間で良好な経過が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 173）、臨床検査の結果、赤血球数 2.87 M/μL、ヘモグロビン 8.2 g/dL、ヘマトクリット 25.1%、RDW 16（単位の報告なし）、白血球数 14 K/μL、好中球数 13.2 K/μL、好中球百分率 94.3%、リンパ球数 2.4 K/μL、リンパ球百分率 2.4%、単球百分率 3.1%、好酸球百分率 0、カリウム 6.0 mEq/L 及び 5.9 mEq/L、乳酸 1.9 mmol/L、CRP 22.86 mg/dL、クレアチニン 2.35 μg/dL、GFR 28 mL/min/1.73 m^2 であった。動脈血ガス分析の結果は、pH 7.36、pO_2 56 mm Hg、HCO_3 19.8 mmol/L、TCO_2 20.9 mmol/L、過剰塩基−4.9 mmol/L、細胞外液過剰塩基 −5.6 mmol/L、重炭酸ナトリウム 21 mmol/L、酸素飽和度 87.4%、ヘモグロビン 9.3 g/dL、酸化ヘモグロビン 90%、還元ヘモグロビン 7.9%であった。同日、被験者は低血圧に対する治療として norepinephrine 0.256 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 時間間隔で静脈内投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 174）、集中治療室に入って 48 時間後、被験者は一般病棟に移され 12 日間の気管支拡張剤投与を完了し、良好な臨床経過が認められた。治療が ceftriaxone 2 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）の 1 日 1 回静脈内投与に変更された。同日、非重篤な有害事象である低血圧は消失した。

肺炎のためペグセタコプランの投与を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）、重篤な有害事象である肺炎は消失し、X 線検査でも改善が認められ、良好な状態で被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 186）、被験者にわずかな労作での呼吸困難及び起座呼吸が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 187）、ペグセタコプランの 49 回目の投与後に、重篤な有害事象である重度の心不全が発現した。心不全発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）であった。Day 187 に被験者は追跡調査のため来院し、わずかな労作での呼吸困難及び起座呼吸について報告した。酸素飽和度は 89%であった。身体検査の結果、両肺底部での捻髪音が確認された。臨床検査の結果、血清クレアチニン 2.46 mg/dL、GFR 26 mL/min/1.73 m^2、カリウム 5.44 mEq/L、ヘモグロビン 8.6 g/dL、ヘマトクリット 26.2%、静脈血 pCO_2 39 mm Hg（基準値範囲：41～54 mm Hg）、静脈血 pO_2 23 mm Hg（基準値範囲：38～50 mm Hg）、静脈血酸素飽和度 29.1%（基準値範囲：40.0%～70.0%）、静脈血ナトリウム 134 mEq/L（基準値範囲：136～145 mEq/L）、静脈血カリウム 7.1 mEq/L（基準値範囲：3.4～5.1 mEq/L）、静脈血カルシウム+2 1.13 mmol/L（基準値範囲：1.16～1.32 mmol/L）、静脈血ヘモグロビン 9.1 g/dL（基準値範囲：12.0～15.0 g/dL）、静脈血グルコース 101 mg/dL（基準値範囲：65～95 mg/dL）であった。胸部 X 線検査の結果、心不全に一致する血流再分布が確認された。同日、利尿剤の静脈内投与による治療のため、被験者は入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 189）、心エコー検査の結果、左室駆出率 77%、重度の左室肥大、重度の僧帽弁狭窄症、中等度の僧帽弁閉鎖不全及び重度の左房拡張が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）、臨床検査の結果、リンパ球百分率 13.4%（基準値範囲：20.1%～47.0%）、単球百分率 13.4%（基準値範囲：4.4%～10.9%）、クレアチニン 2.52 mg/dL、GFR 26 mL/min/1.73 m^2、ヘモグロビン 10.1 g/dL、ヘマトクリット 29.4%、静脈血 pO_2 24 mm Hg、静脈血酸素飽和度 38.2%、静脈血 TCO_2 30.2 mmol/L（基準値範囲：22.0～26.0 mmol/L）、静脈血ナトリウム 131.00 mEq/L であった。

被験者は心不全に対する治療として、凝固系検査値に基づき acenocoumarol 4 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）を経口投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 200）、心電図検査を実施し、臨床的に重要と考えられる異常が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 201）、被験者は機械弁を用いた僧帽弁置換術を受けた。術後合併症として完全房室ブロックが発現し、一時的にペースメーカーが留置された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 202）、非重篤な有害事象である中等度の急性腎障害が発現し、持続的血液透析濾過（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を開始した。被験者は急性腎障害に対する治療として、furosemide 40 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 1 回経口投与され、calcium carbonate 5 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）の 1 日 2 回経口投与による併用治療を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 209）、非重篤な有害事象である急性腎障害は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 211）、洞調律の回復がみられず、恒久的にペースメーカーが留置された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 215）、心エコー検査で両心室の収縮機能が保たれた状態であることが確認された。

また、被験者は furosemide 80 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 2 回経口投与、tacrolimus 9 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 1 回経口投与、furosemide 120 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を朝食時に 80 mg 及び昼食時に 40 mg 経口投与、furosemide 20 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 1 回経口投与、tacrolimus 7 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 1 回経口投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 226）、臨床検査の結果、プロトロンビン活性 22%（基準値範囲の報告なし）、プロトロンビン時間 34.1 sec（基準値範囲の報告なし）、国際標準比 2.93（基準値範囲：0.8～1.2）、活性化部分トロンボプラスチン時間 47 sec（基準値範囲：26～39 sec）、クレアチニン 1.86 mg/dL、GFR 37 mL/min/1.73 m^2、ヘモグロビン 10.5 g/dL、ヘマトクリット 31%、好中球数及び好中球百分率 3.7 × 1000/μL 及び 72.3%（基準値範囲の報告なし）、リンパ球数及びリンパ球百分率 0.5 × 1000/μL 及び 10.5%（基準値範囲の報告なし）、単球数及び単球百分率 0.6 × 1000/μL 及び 11.5%（基準値範囲の報告なし）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 233）、臨床検査の結果、クレアチニン 1.54 mg/dL、GFR 47 mL/min/1.73 m^2、好中球数及び好中球百分率 3.6 × 1000/μL 及び 74.1%、リンパ球数及びリンパ

球百分率 0.4 × 1000/μL 及び 8.3%、単球数及び単球百分率 0.6 × 1000/μL 及び 12.1%、ヘモグロビン 9.6 g/dL、ヘマトクリット 29.3%、プロトロンビン活性 55%、プロトロンビン時間 55 sec、国際標準比 1.51、活性化部分トロンボプラスチン時間 35 sec、フィブリノゲン 630 mg/dL（基準値範囲：200～560 mg/dL）であった。血液ガス分析の結果は、pCO_2 33 mm Hg、HCO_3 21.4 mmol/L、過剰塩基–2.5 mmol/L、酸素飽和度 97.0%、推定酸素飽和度 95.8%、ナトリウム 132 mEq/L、アニオンギャップ 9.0 mmol/L（基準値範囲：10～20 mmol/L）、乳酸 0.5 mmol/L（基準値範囲：0.6～1.4 mmol/L）、グルコース 97.00 mg/dL、ヘモグロビン 10.2 g/dL であった。

心不全のため引き続きペグセタコプランの投与は中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 237）、経胸壁心エコー検査で心拍数 90 beats/min の洞調律が認められた。左心室の拡張は認められず、中程度に肥大した求心性の左室壁肥厚が認められた。心室中隔壁厚は 14 mm、後壁厚は 14 mm であった。心室中部レベルでわずかに血流の加速が認められたが顕著な勾配ではなく、局所の壁運動に異常は認められなかった。Biplane Simpson 法による左室駆出率は 74%であり、収縮機能は保たれていた。右心室の収縮機能は正常で拡張は認められず、左心房は重度の拡張が認められ（48 mL/m^2）、右心房は正常な大きさであった。大動脈弁はわずかに弁尖の肥厚が認められたが正常に機能し、三尖弁として認められた。僧帽弁位人工弁（ATS 27）は平均勾配 6.4 mm Hg で正常に機能し、大動脈弁口面積の圧半減時間は 3.7 cm^2 で重大な障害は認められなかった。三尖弁は形態学的に正常であったが、わずかに機能不全があり、肺収縮期圧は 29 mm Hg と推定された。肺高血圧症の間接的徴候はなく、下大静脈は 50%超の呼気性虚脱があり拡張はみられず、拡張期血圧は 3 mm Hg と推定された。大動脈基部、上行大動脈及び大動脈弓は正常な大きさであり、縮窄は認められなかった。カラードプラ超音波検査の結果、心房中隔は心内短絡の疑いはなく欠損はなかった。ペースメーカー用電極カテーテルは心室中隔中央に固定され、左心室腔に向かってわずかに進入（1～2 mm）しているのが確認された。下大静脈血流の観察はしなかった。右心室前方のわずかな心嚢液貯留及び両側性胸水が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 237）、重篤な有害事象である心不全は消失した。退院の詳細に関する報告はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 251）、非重篤な有害事象である疾患進行が発現した。被験者は疾患進行に対する治療として、tacrolimus 6 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、5.5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 1 回経口投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 264）、ペグセタコプランの投与が再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 302）、臨床検査を実施し、高い BK ウイルス量（25000 コピー）が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 304）、非重篤な有害事象である軽度のポリオーマウイルス血症が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 311）、被験者に咳嗽と発熱が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 313）、ペグセタコプランの 63 回目の投与後に、重篤な有害事象である重度のニューモシスチス・イロベチイ感染が発現した。ニューモシスチス・イロベチイ感染発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309）であった。Day 313 に被験者の体温は 38.3°C まで上昇し、24 時間、悪寒の症状もみられた。被験者の全身症状は良好で、身体検査で特に目立った点はなかった。臨床検査の結果、赤血球数 3.15 M/μL、ヘモグロビン 9.0 g/dL（基準値範囲：13.0～16.8 g/dL）、ヘマトクリット 26.9%、RDW 18.1%、好中球百分率 82.5%、リンパ球数 0.2 K/μL、リンパ球百分率 3.5%、グルコース 101 mg/dL（基準値範囲：70～99 mg/dL）、クレアチニン 2.45 mg/dL、GFR 27 mL/min/1.73 m^2、総蛋白 5.2 g/dL（基準値範囲：6.4～8.3g/dL）、アルブミン 3.2 g/dL（基準値範囲：3.5～5.0 g/dL）、カルシウム 8.1 mg/dL（基準値範囲：8.6～10.2 mg/dL）、CRP 6.81 mg/dL であった。血液培養検査を実施した。リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査の結果、BK ウイルス量は 15966 IU/mL であった。

経胸壁心エコー検査で、僧帽弁位人工弁が正常に機能していることが確認され、左室収縮機能の高心拍出量状態（左心室駆出率は 74%）及び右心室の前に軽度の心嚢液貯留が認められた。被験者は入院し、ニューモシスチス・イロベチイ感染に対する治療として、ceftriaxone 2 g の 1 日 1 回静脈内投与及び levofloxacin 500 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）の 1 日 1 回経口投与、meropenem 500 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）の 1 日 3 回静脈内投与、linezolid 500 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）の 1 日 2 回静脈内投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 314）、尿培養検査の結果は陰性であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ感染に対する治療として vancomycin 1 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 1 回静脈内投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 316）、尿中レジオネラ・ニューモフィラ及び肺炎球菌は陰性であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 317）、鼻滲出液の培養検査の結果、黄色ブドウ球菌陰性及びヒトメタニューモウイルス陰性であった。PCR 検査の結果、インフルエンザウイルス陰性、アデノウイルス陰性及び新型コロナウイルス陰性であった。

ニューモシスチス・イロベチイ感染のためペグセタコプランの投与を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 327）、唾液検体による PCR 検査でニューモシスチス・イロベチイ菌陽性であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 329）、被験者は退院し、ニューモシスチス・イロベチイ感染に対する治療として sulfamethoxazole 800 mg 及び trimethoprim 160 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 3 回経口投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 331）、ペグセタコプランの 63 回目の投与後に、重篤な有害事象である中等度の急性腎障害が発現した。急性腎障害発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 331）、急性腎障害のため被験者は入院した。臨床

検査の結果、グルコース 95 mg/dL、クレアチニン 4.07 mg/dL、GFR 14 mL/min/1.73 m^2、カリウム 5.37 mEq/L（基準値範囲：3.50～5.10 mEq/L）、カルシウム 7.9 mg/dL、ナトリウム 140 mEq/L（基準値範囲：136～145 mEq/L）であった。血中 tacrolimus 濃度は 3.6 ng/mL（基準値：3.5 ng/mL）であった。被験者は急性腎障害に対する治療として、sodium bicarbonate 1 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）の 1 日 1 回経口投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 335）、被験者は疾患進行に対する治療として、furosemide 40 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）の 1 日 3 回静脈内投与を開始した。また、被験者は急性腎障害（継続中）に対する治療として、tacrolimus 7 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）を 1 日 1 回経口投与され、ニューモシスチス・イロベチイ感染に対する治療として、pentamidine 220 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 1 回静脈内投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 336）、臨床検査の結果、グルコース 98 mg/dL、クレアチニン 3.63 mg/dL、GFR 17 mL/min/1.73 m^2、尿素 70 mg/dL（基準値範囲：15～71 mg/dL）、総蛋白 5.3 g/dL、アルブミン 2.6 g/dL、カルシウム 7.4 mg/dL、カルシウム（アルブミン補正）8.5 mg/dL（基準値範囲：8.6～10.2 mg/dL）、ナトリウム 139 mEq/L、カリウム 4.72 mEq/L、クロール 104 mEq/L（基準値範囲：98～107 mEq/L）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 341）、重篤な有害事象であるニューモシスチス・イロベチイ感染は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 352）、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365）、ペグセタコプランの投与が再開された。

急性腎障害発現前にペグセタコプランの投与は中断されていたため、急性腎障害に対する治験薬の処置は該当なしであった。

本報告時点で、重篤な有害事象である急性腎障害は軽快した。非重篤な有害事象であるポリオーマウイルス血症及び疾患進行は未消失であった。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 82）に Part A 比較期のペグセタコプランの投与を完了し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）に Part A 比較期を完了した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）に Part A 非比較期のペグセタコプランの投与を開始した。本報告時点で、被験者の試験参加状況は継続中であり、直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365）であった。

治験責任医師は、重篤な有害事象である肺炎とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（possibly related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。その他の要因は示されなかった。

治験責任医師は、重篤な有害事象である心不全とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。治験責任医師は心不

全のその他の要因として、被験者の心血管系リスク因子（脂質異常症、喫煙、慢性腎臓病、動脈性高血圧、免疫抑制療法、重度の狭窄及び中等度の僧帽弁閉鎖不全）を挙げた。

治験責任医師は、重篤な有害事象であるニューモシスチス・イロベチイ感染とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。治験責任医師はニューモシスチス・イロベチイ感染のその他の要因として、免疫抑制療法を挙げた。

治験責任医師は、重篤な有害事象である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（unlikely related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。治験責任医師は急性腎障害のその他の要因として、抗生物質（ニューモシスチス・イロベチイ感染に対する治療として sulfamethoxazole 及び trimethoprim を投与）による腎毒性を挙げた。

治験依頼者は、重篤な有害事象である肺炎、心不全、ニューモシスチス・イロベチイ感染及び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（not related）」と判断した。肺炎のその他の要因として、腎移植後の免疫抑制剤の併用及び基礎疾患を挙げた。心不全のその他の要因として、被験者の心血管系疾患の既往歴を挙げた。ニューモシスチス・イロベチイ感染及び急性腎障害のその他の要因として、免疫抑制療法及び抗生物質療法を挙げた。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

Date (study day)	Serum creatinine, mg/dL (reference range: 0.6–1.1 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥60 mL/min/1.73 m^2)	uPCR, mg/g (reference range:0–199 mg/g)
[redacted] 20[redacted] (−58)	1.4	54	NR
[redacted] 20[redacted] (−45)	NR	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (−44)	1.7	42	NR
[redacted] 20[redacted] (−28)	NR	NR	2088.67
[redacted] 20[redacted] (−13)	1.6	45	NR
[redacted] 20[redacted] (1)	1.7	42	506.67
[redacted] 20[redacted] (15)	1.5	46	722.33
[redacted] 20[redacted] (29)	1.8	40	694.33
[redacted] 20[redacted] (43)	NR	NR	1312.67
[redacted] 20[redacted] (57)	1.7	42	2804
[redacted] 20[redacted] (71)	NR	NR	1209
[redacted] 20[redacted] (85)	2	34	953.67
[redacted] 20[redacted] (99)	1.6	45	2083.33
[redacted] 20[redacted] (113)	1.6	43	3419.33
[redacted] 20[redacted] (127)	NR	NR	3259.67
[redacted] 20[redacted] (141)	1.9	35	3978.33
[redacted] 20[redacted] (155)	NR	NR	4170.33
[redacted] 20[redacted] (169)	2.1	32	2900.67
[redacted] 20[redacted] (251)	2.3	29	NR

Date (study day)	Serum creatinine, mg/dL (reference range: 0.6–1.1 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥60 mL/min/1.73 m^2)	uPCR, mg/g (reference range:0–199 mg/g)
[redacted] 20[redacted] (260)	2	34	6553.33
[redacted] 20[redacted] (267)	NR	NR	6212.33
[redacted] 20[redacted] (281)	NR	NR	4408.67
[redacted] 20[redacted] (302)	2.2	31	3854.33
[redacted] 20[redacted] (309)	NR	NR	5107.67
[redacted] 20[redacted] (323)	NR	NR	6544
[redacted] 20[redacted] (341)	3.3	18	8243.33
[redacted] 20[redacted] (351)	NR	NR	6734.67
[redacted] 20[redacted] (365)	2.9	21	9823

eGFR = estimated glomerular filtration rate; NR = not reported; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio

被験者番号 [redacted]

治験薬	ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与
投与グループ	Group 1
重篤な有害事象（医師記載用語）：叙述記載理由	好中球減少症（好中球減少症の悪化）：入院又は入院期間の延長
年齢、性別、人種、民族、国	4[redacted]歳、女性、白人、非ヒスパニック又は非ラテン系、オーストリア
IC-MPGN の初回診断日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −5343）
腎移植日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −410）
IC-MPGN の再発日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −324）
関連する病歴（期間）	糸球体濾過率減少（不明～継続中） 高脂血症（不明～継続中） 子宮摘出（20[redacted]年～20[redacted]年） 血尿（20[redacted]年～継続中） 蛋白尿（20[redacted]年～継続中） 高血圧（20[redacted]年～継続中） 血液透析（20[redacted]年～20[redacted]年） 高血圧性心筋症（20[redacted]年～継続中） 左脚ブロック（20[redacted]年～継続中） 動静脈瘻手術（20[redacted]年～20[redacted]年） ステント留置（20[redacted]年～継続中） 腎移植（20[redacted]年～20[redacted]年） 生検（20[redacted]年～20[redacted]年） ビタミン D 欠乏（20[redacted]年～継続中） 細菌性尿路感染（20[redacted]年～継続中） 疾患再発（20[redacted]年～20[redacted]年） 骨髄生検（20[redacted]年～20[redacted]年） 浮腫（20[redacted]年～20[redacted]年） 白血球減少症（20[redacted]年～継続中）
関連する併用薬（期間）	furosemide（不明） metoprolol（不明） sodium bicarbonate（不明） mycophenolate sodium（20[redacted]年～継続中） prednisolone（20[redacted]年～継続中） tacrolimus（20[redacted]年～継続中） calcium carbonate/colecalciferol（20[redacted]年～継続中） telmisartan（20[redacted]年～継続中） famotidine（20[redacted]年～継続中） fluvastatin（20[redacted]年～継続中） doxazosin（20[redacted]年～継続中）
関連する処置（日付）	腎生検（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
無作為化日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）
治験薬の初回投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）
治験薬の最終投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 361）
試験参加状況、日付	継続中

IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12) Section 14.3.3, (Week 52) Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.5.2, Listing 16.2.7.2

本被験者は 4[redacted] 歳の白人女性であり、入院又は入院期間の延長が必要な重篤な有害事象である好中球減少症が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、被験者は Group 1 に無作為に割り付けられ、標準治療と併用でペグセタコプランの投与を開始した。

ベースライン（Day 1）の臨床検査の結果、好中球数 1.1 × 10^9/L（基準値範囲：1.8～7.7 × 10^9/L）、白血球数 2.2 × 10^9/L（基準値範囲：4.5～11.0 × 10^9/L）、血清クレアチニン 1.7 mg/dL（基準値範囲：0.5～0.7 mg/dL）、uPCR 2883 mg/g 及び 7207 mg/g（基準値範囲：0～199 mg/g）、eGFR 35 mL/min/1.73 m^2（基準値：60 mL/min/1.73 m^2 以上）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）～[redacted] 月 [redacted] 日（Day 43）までの uPCR の範囲は 515～1824 mg/g であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）及び [redacted] 月 [redacted] 日（Day 43）の好中球数はそれぞれ 1.2 × 10^9/L 及び 0.9 × 10^9/L、白血球数はそれぞれ 2.2 × 10^9/L 及び 1.8 × 10^9/L、血清クレアチニンはそれぞれ 1.4 mg/dL 及び 2.1 mg/dL、eGFR はそれぞれ 43 mL/min/1.73 m^2 及び 27 mL/min/1.73 m^2 であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 48）、重篤な有害事象である重度の好中球減少症が発現した。好中球減少症発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 46）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 51）、COVID-19 の抗原検査結果が陽性となり、同日に非重篤な有害事象である中等度の SARS-CoV-2 検査陽性と診断された。臨床検査の結果、好中球数 0.6 × 10^9/L であった。同日、被験者は SARS-CoV-2 検査陽性に対する治療として、cilgavimab/tixagevimab 150/150 mg を 1 回腹腔内投与された。COVID-19 発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 50）であった。

好中球減少症及び SARS-CoV-2 検査陽性のため、ペグセタコプランの投与を中断した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 52）、被験者は入院した。発熱はなかった。COVID-19 に対する PCR 検査を実施した（結果の報告なし）。被験者は顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）製剤を投与された（用量の報告なし）。同日、被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 55）、被験者はさらなる検査及び治療のため再入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日、被験者は好中球減少症に対する治療として、必要に応じて G-CSF（48 × 10^6 IU）製剤を皮下投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 58）及び [redacted] 月 [redacted] 日（Day 59）、好中球数はそれぞれ 2.81 × 10^9/L 及び 3.92 × 10^9/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 60）、臨床検査の結果、好中球数 3.14 × 10^9/L であった。同日、好中球減少症は消失し、被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 71）、非重篤な有害事象である SARS-CoV-2 検査陽性は消失した。同日、ペグセタコプランの投与が再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）～[redacted]月[redacted]日（Day 99）までの uPCR の範囲は 502～3658 mg/g であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）及び[redacted]月[redacted]日（Day 99）の血清クレアチニンはそれぞれ 1.8 mg/dL 及び 1.4 mg/dL、eGFR はそれぞれ 32 mL/min/1.73 m^2 及び 43 mL/min/1.73 m^2 であった。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）に Part A 比較期のペグセタコプランの投与を完了し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）に Part A 比較期を完了した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）に Part A 非比較期のペグセタコプランの投与を開始した。本報告時点で、被験者の試験参加状況は継続中であり、直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 361）であった。

治験責任医師は、重篤な有害事象である好中球減少症とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（possibly related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。治験責任医師は好中球減少症のその他の要因として、COVID-19 が白血球減少症に寄与した可能性を挙げたが、白血球減少症は COVID-19 発現前から重度であった。免疫抑制剤が好中球減少症に関与していたため、mycophenolate 及び furosemide の投与を中止し、pantoprazole を famotidine に変更した。

治験依頼者は、重篤な有害事象である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（not related）」と判断した。好中球減少症のその他の要因として被験者の基礎疾患を挙げた。また、本事象は、腎移植を受けた被験者がペグセタコプランの投与を開始して約 2 ヵ月後に発現した。被験者は移植後免疫抑制療法中であり、ペグセタコプランの投与開始前に白血球減少症の病歴を有していた。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

Date (study day)	Urine protein/creatinine ratio, mg/g (reference range: 0–199 mg/g)	Serum creatinine, mg/dL (reference range: 0.5–0.7 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥60 mL/min/1.73 m^2)
[redacted]20[redacted] (1), 07:00	2883	NR	NR
[redacted]20[redacted] (1), 10:08	NR	1.7	35
[redacted]20[redacted] (1), 10:10	7207	NR	NR
[redacted]20[redacted] (13)	1283	NR	NR
[redacted]20[redacted] (14)	834	NR	NR
[redacted]20[redacted] (15), 07:10	1013	NR	NR
[redacted]20[redacted] (15), 09:18	1824	NR	NR
[redacted]20[redacted] (15), 09:32	NR	1.4	43
[redacted]20[redacted] (41)	606	NR	NR
[redacted]20[redacted] (42)	700	NR	NR
[redacted]20[redacted] (43), 06:30	515	NR	NR
[redacted]20[redacted] (43), 10:15	883	NR	NR
[redacted]20[redacted] (43), 10:40	NR	2.1	27
[redacted]20[redacted] (83)	1382	NR	NR
[redacted]20[redacted] (84)	1423	NR	NR

Date (study day)	Urine protein/creatinine ratio, mg/g (reference range: 0–199 mg/g)	Serum creatinine, mg/dL (reference range: 0.5–0.7 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥60 mL/min/1.73 m^2)
[redacted] 20[redacted] (85), 06:10	1289	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (85), 10:06	3658	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (85), 10:20	NR	1.8	32
[redacted] 20[redacted] (91)	1443 [a]	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (97)	666	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (98)	502	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (99), 05:10	979	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (99), 08:05	1582	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (99), 08:10	NR	1.4	43

eGFR = estimated glomerular filtration rate; NR = not reported
a) Reference range: 0-150 mg/g.

被験者番号 [redacted]

治験薬	ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与
投与グループ	Group 1
重篤な有害事象（医師記載用語）：叙述記載理由	急性腎障害（1 回目、悪心、嘔吐、頭痛及び咳嗽の症状を伴う急性腎障害）：入院又は入院期間の延長、及び重要な医学的事象 急性腎障害（2 回目、下痢、脱水及び血中 tacrolimus 濃度上昇に起因する急性腎障害）：入院又は入院期間の延長 尿路閉塞（腎生検後の血餅退縮による尿路閉塞）：入院又は入院期間の延長 下痢（慢性下痢の激化–20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の tacrolimus 濃度 8.2 µg/L 及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の tacrolimus 濃度 8.1 µg/L）：入院又は入院期間の延長
年齢、性別、人種、民族、国	3[redacted] 歳、女性、白人、非ヒスパニック又は非ラテン系、英国
C3G の初回診断日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −571）
腎移植日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −3097） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −875）
C3G の再発日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −571）
関連する病歴（期間）	喘息（19[redacted] 年～継続中） 末期腎疾患（20[redacted] 年～継続中） 高コレステロール血症（20[redacted] 年～継続中） 腎移植（20[redacted] 年） 貧血（20[redacted] 年～継続中） 高血圧（20[redacted] 年～継続中） 胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～継続中） 腎移植（20[redacted] 年） 子宮頚部上皮異形成（20[redacted] 年） 蛋白尿（20[redacted] 年～継続中） COVID-19（20[redacted] 年）
関連する併用薬（期間）	atorvastatin（20[redacted] 年～継続中） acetylsalicylic acid（20[redacted] 年～継続中） alfacalcidol（20[redacted] 年～継続中） folic acid（20[redacted] 年～継続中） mycophenolate mofetil（20[redacted] 年～継続中） tacrolimus（20[redacted] 年～継続中） Perindopril（20[redacted] 年～20[redacted] 年） darbepoetin alfa（20[redacted] 年～継続中） omeprazole（20[redacted] 年～20[redacted] 年） meningococcal vaccine B（20[redacted] 年～20[redacted] 年） amlodipine（20[redacted] 年～継続中） prednisolone（20[redacted] 年～継続中） hib vaccine conj (tet tox)（20[redacted] 年～20[redacted] 年） pneumococcal vaccine conj（20[redacted] 年～20[redacted] 年） pneumococcal vaccine polysacch 23v（20[redacted] 年～20[redacted] 年） minocycline（20[redacted] 年～継続中）
無作為化日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）
治験薬の初回投与日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）
治験薬の最終投与日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 88）
試験参加状況、日付	試験中止、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 218）

C3G = C3 glomerulopathy
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12), (Week 52) Section 14.3.3

本被験者は 3[redacted] 歳の白人女性であり、治験薬の投与中止及び試験中止に至った非重篤な有害事象である顕著な体重減少、入院又は入院期間の延長が必要かつ重要な医学的事象であり重篤な有害事象である急性腎障害（1 回目）、並びに入院又は入院期間の延長が必要な重篤な有害事象である急性腎障害（2 回目）、尿路閉塞及び下痢が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、被験者は Group 1 に無作為に割り付けられ、標準治療と併用でペグセタコプランの投与を開始した。

ベースライン（Day 1）の臨床検査の結果、血清クレアチニン 1.6 mg/dL（基準値範囲：0.5～0.7 mg/dL）、uPCR 1674 mg/g（基準値範囲：0～199 mg/g）、eGFR 41 mL/min/1.73 m^2（基準値：60 mL/min/1.73 m^2 以上）であった。体重は 67 kg であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）、ペグセタコプランの 5 回目の投与後に、非重篤な有害事象である中等度の体重減少が発現した。被験者の体重は 65.2 kg であった。非重篤な有害事象である軽度のインフルエンザが発現した。悪心、嘔吐及び発熱（38.3°C）の症状があった。臨床検査の結果、血清クレアチニン 1.3 mg/dL、uPCR 384.33 mg/g、eGFR 52 mL/min/1.73 m^2 であった。体重減少及びインフルエンザに対する治療の報告はなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）、非重篤な有害事象であるインフルエンザは消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）、臨床検査の結果、血清クレアチニン 1.4 mg/dL、uPCR 248.33 mg/g、eGFR 46 mL/min/1.73 m^2 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 218）まで被験者の体重は減少し続け、64.4 kg から 49.4 kg まで減少した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 42）、uPCR は 452 mg/g であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 54）、ペグセタコプランの 16 回目の投与後に、重篤な有害事象である中等度の急性腎障害（1 回目）が発現した。急性腎障害（1 回目）発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 53）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 54）、悪心、嘔吐、頭痛、咳嗽及び下痢の症状があり、水分摂取不足となった。被験者は入院し、急性腎障害に対する治療薬を静脈内投与（詳細不明）された。

重篤な有害事象である急性腎障害（1 回目）に対する治験薬の処置はなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 59）、重篤な有害事象である急性腎障害（1 回目）は消失した。退院に関する詳細は報告されなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 61）、血清クレアチニン 173 µmol/L（基準値範囲の報告なし）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 62）、血中 tacrolimus 濃度 20 hg/L（基準値範囲の報告なし）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）、被験者の体調は良く、嘔吐及び下痢はなかった。臨床検査の結果、血清クレアチニン 1.9 mg/dL、uPCR 254 mg/g、eGFR 34 mL/min/1.73 m^2 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）以降（日付不明）、血清クレアチニンの上昇が認められ、消化管感染に起因する脱水の可能性が考えられた。被験者は経口補充療法を受けていた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 66）、血清クレアチニン 158 µmol/L、血中 tacrolimus 濃度 29 hg/L（基準値範囲の報告なし）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 67）、非重篤な有害事象である中等度の下痢が発現し、急性腎障害、脱水及び血中 tacrolimus 濃度上昇も認められた。下痢に対する治療の報告はなく、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 69）、非重篤な有害事象である下痢は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）、ペグセタコプランの 21 回目の投与後に、重篤な有害事象である軽度の急性腎障害（2 回目）が発現した。急性腎障害（2 回目）発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）、体調不良は継続しており、数回の下痢が認められた。臨床検査の結果、血清クレアチニン 191 µmol/L、血中 tacrolimus 濃度 24 hg/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 73）、被験者は点滴による水分補給のため入院した。

サイトメガロウイルスの PCR 検査及び便培養の結果は陰性であった（日付不明）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 75）、臨床検査の結果、ヘモグロビン 83 g/L（基準値範囲の報告なし）であり、血清クレアチニンは点滴による水分補給後 131 µmol/L から 110 µmol/L に改善した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 76）、被験者の体調は改善し、下痢は消失した。臨床検査の結果、血清クレアチニン 123 µmol/L、血中 tacrolimus 濃度 24 hg/L であった。同日、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）、被験者に 1 回の嘔吐が認められた。血中 tacrolimus 濃度 8.1 ng/mL（基準値範囲：8～12 ng/mL）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）、原因不明の慢性下痢が認められた。血中 tacrolimus 濃度が高値（測定値の報告なし）であったため、tacrolimus の投与量を 6 mg に減量した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）、予防のため minocycline 100 mg の 1 日 2 回経口投与を開始した。

重篤な有害事象である急性腎障害（2 回目）に対する治験薬の処置はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）、ペグセタコプランの 26 回目の投与後に、重篤な有害事象である軽度の尿路閉塞が発現した。尿路閉塞発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）であった。同日、非重篤な有害事象である軽度の低カルシウム血症も発現した。血尿のため腎生検を実施し、間質炎は認められなかった（糸球体数 21、硬化糸球体数 1）。全ての糸球体で膜性増殖性糸球体腎炎及び管内性細胞増多が認められ、拒絶反応のエビデンスは認められなかった。一部の糸球体で軽度の慢性的な損傷及び分節性の網目状変化が認められ、等尺性の空胞形成は認

められなかった。被験者に生検部位からの出血が認められ、生検後の血尿に起因する血餅退縮による尿路閉塞が発現した。カテーテル術が行われ、血栓は問題なく取り除かれた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）、体重減少のためペグセタコプランの投与を中止した。直近の治験薬投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）であった。同日、非重篤な有害事象である軽度の低マグネシウム血症が発現し、magnesium（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）が1回静脈内投与された。

尿路閉塞に対する治験薬の処置は該当なしであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 95）、重篤な有害事象である尿路閉塞、並びに非重篤な有害事象である低カルシウム血症及び低マグネシウム血症は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）、ペグセタコプランの26回目の投与後に、重篤な有害事象である中等度の下痢が発現した。下痢発現前の直近の治験薬投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）、持続性の嘔吐、軟便、断続的な腹痛及び目の周りを針で刺したような痛みのため被験者は入院した。血中tacrolimus濃度は8.2 ng/mLであった。上部消化管内視鏡検査及びS状結腸鏡検査の所見は正常であった。

下痢に対する治験薬の処置は該当なしであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 144）、重篤な有害事象である下痢は消失し、calcium carbonate/colecalciferol 1500 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）の1日2回経口投与が処方され、被験者は退院した。

本報告時点で、重篤な有害事象である急性腎障害（2回目）は軽快した。治験薬の投与中止に至った有害事象である体重減少は未消失であった。

被験者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81）にPart A比較期のペグセタコプランの投与を完了し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）にPart A比較期を完了した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）にPart A非比較期のペグセタコプランの投与を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 218）、被験者は体重減少のため試験を中止した。

治験責任医師は、治験薬の投与中止に至った有害事象である体重減少とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（possibly related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。その他の要因は示されなかった。

治験責任医師は、重篤な有害事象である急性腎障害（1回目及び2回目）とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（possibly related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。その他の要因は示されなかった。

治験責任医師は、重篤な有害事象である尿路閉塞とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。治験責任医師は尿路閉塞のその他の要因として、血餅退縮を伴う生検後の出血を挙げた。

治験責任医師は、重篤な有害事象である下痢とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（possibly related）」、注入手技との関連を「関連なし（not related）」と判断した。その他の要因は示されなかった。

治験依頼者は、重篤な有害事象である急性腎障害（1 回目及び 2 回目）とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。急性腎障害（1 回目及び 2 回目）のその他の要因として被験者の基礎疾患である末期腎疾患、高血圧、脱水、腎移植及び併用薬（tacrolimus）の使用を挙げた。

治験依頼者は、重篤な有害事象である尿路閉塞とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。尿路閉塞のその他の要因として生検手順を挙げた。

治験依頼者は、重篤な有害事象である下痢とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。その理由として、ペグセタコプランの最終投与は本事象発現の約 2 ヵ月前であり、時間的関連性は考えにくいことを挙げた。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

Date (study day)	Serum creatinine, mg/dL (reference range: 0.5–0.7 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥60 mL/min/1.73 m^2)	uPCR, mg/g (reference range:0–199 mg/g)
[redacted] 20[redacted] (−56)	1.5	43	NR
[redacted] 20[redacted] (−13)	1.4	49	1860.67
[redacted] 20[redacted] (1)	1.6	41	1674
[redacted] 20[redacted] (15)	1.3	52	384.33
[redacted] 20[redacted] (29)	1.4	46	248.33
[redacted] 20[redacted] (42)	NR	NR	452
[redacted] 20[redacted] (64)	1.9	34	254
[redacted] 20[redacted] (92)	1.8	35	NR
[redacted] 20[redacted] (147)	1.5	45	543
[redacted] 20[redacted] (218)	1.5	46	NR

eGFR = estimated glomerular filtration rate; NR = not reported; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio

被験者番号 [redacted]

治験薬	ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与
投与グループ	Group 1
重篤な有害事象（医師記載用語）：叙述記載理由	陰部単純ヘルペス（1 回目、性器ヘルペスウイルス感染症）：入院又は入院期間の延長 中毒性腎症（foscarnet による腎毒性、クレアチニン 2.77 mg/dL）：入院又は入院期間の延長 陰部単純ヘルペス（2 回目、性器ヘルペスウイルス）：入院又は入院期間の延長
年齢、性別、人種、民族、国	2[redacted] 歳、女性、白人、ヒスパニック又はラテン系、アルゼンチン
C3G の初回診断日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −3403）
腎移植日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −935）
C3G の再発日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −384）
関連する病歴（期間）	甲状腺腫瘤（20[redacted] 年～継続中） 腎移植（20[redacted] 年） 生検（20[redacted] 年） 蛋白尿（20[redacted] 年～継続中） COVID-19（20[redacted] 年～20[redacted] 年）
関連する併用薬（期間）	folic acid（20[redacted] 年～継続中） erythropoietin（20[redacted] 年～継続中） ferrous sulfate（20[redacted] 年～継続中） magnesium（20[redacted] 年～継続中） omeprazole（20[redacted] 年～継続中） tacrolimus（20[redacted] 年～継続中） mycophenolate mofetil（20[redacted] 年～継続中） methylprednisolone（20[redacted] 年～継続中） drospirenone/ethinylestradiol（20[redacted] 年～継続中） nystatin（20[redacted] 年～20[redacted] 年） sulfamethoxazole/trimethoprim（20[redacted] 年～継続中） ciprofloxacin（20[redacted] 年～20[redacted] 年） hib vaccine（20[redacted] 年～20[redacted] 年） meningococcal vaccine（20[redacted] 年～20[redacted] 年） enalapril（20[redacted] 年～20[redacted] 年及び 20[redacted] 年～20[redacted] 年） meprednisone（20[redacted] 年～継続中）
関連する処置（日付）	生検（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
無作為化日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）
治験薬の初回投与日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）
治験薬の最終投与日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 365）
試験参加状況、日付	継続中

C3G = C3 glomerulopathy
Source: APL2-C3G-204 CSR (Week 12), (Week 52) Section 14.3.3

本被験者は 2[redacted] 歳の白人女性であり、入院又は入院期間の延長が必要な重篤な有害事象である陰部単純ヘルペス（2 回）及び中毒性腎症が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、被験者は Group 1 に無作為に割り付けられ、標準治療と併用でペグセタコプランの投与を開始した。