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）

添付資料 5.3.5.1.2-1、5.3.5.1.2-2（評価資料）

2.7.6.2.1　試験方法の概略

標題

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ペグセタコプランの有効性及び安全性を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、第 3 相試験

実施国及び施設数

アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、韓国、スペイン、スイス、英国及び米国

122 施設

公表文献

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

試験期間

最初の被験者の登録日：2022 年 5 月 30 日

26 週 CSR データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の 52 週完了日：2025 年 1 月 14 日（データ固定日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

試験の目的

(1)　主要目的

C3 腎症（C3G）又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎（IC-MPGN）を有する患者を対象にペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの有効性をタンパク尿［尿中タンパク／クレアチニン比（uPCR）］の減少に基づいてプラセボと比較して評価する。

(2)　副次目的

- 推算糸球体濾過量（eGFR）に対するペグセタコプランの効果を評価する。
- 追加の C3G／一次性 IC-MPGN 疾患に関連するパラメータについてペグセタコプランの効果を評価する。
- ペグセタコプランを 52 週間投与したときの安全性を評価する。

(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。

開発の相

第 3 相

試験方法

本試験は C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断された患者を対象にペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、第 3 相試験であった。

各被験者の試験期間は最長で約 70 週間で、以下の 4 つの Part で構成された。

- Part 1：10 週間のスクリーニング期間
- Part 2：26 週間の無作為化投与期間
- Part 3：26 週間の非盲検投与期間
- Part 4：8 週間の追跡調査期間（長期継続試験に参加しない被験者のみ）

試験関連の手順を実施する前に被験者から同意説明文書（及び該当する場合はアセント文書）にて同意を得た。

Part 1：スクリーニング期間（10 週間）

- 適格基準を満たしていることを確認するため、スクリーニングを実施した。
- 24 時間蓄尿の検体を 1 回、及び 3 日連続の早朝第一尿（3 日連続で朝一番に排泄した尿を採取）の検体を 3 セット収集して適格性を判定し、ベースラインの uPCR を確定した。
- 成人の被験者は腎生検を実施して診断及び適格性を確認し、ベースラインの腎生検とした。無作為化前の 28 週間以内に実施した過去の腎生検は、中央病理診断施設で適格と判断された場合、適格性の確認に使用してベースラインの腎生検とすることを可とした。青年期の被験者は過去の生検を無作為化前の 28 週間より前に実施した場合でも、診断を確定するのに適切な生検を実施していれば生検の実施は不要とした。
- 過去の eGFR を算出するため［成人の被験者は慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）のクレアチニン式、青年期の被験者は Bedside Schwartz の式を使用］、試験参加前の最長 3 年間の後ろ向きデータを収集した。

・ 肺炎球菌、髄膜炎菌（A、C、W、Y 及び B 型）[1]及びヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型に対するワクチン接種は、被験者が推奨されるワクチン接種を受けている又はワクチン接種に対して非レスポンダーであることを証明する文書がある場合を除いて必須とした。必要な場合は、無作為化前の少なくとも 14 日までに一連のワクチン接種を開始した。

Part 2：無作為化投与期間（26 週間）

選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない被験者をペグセタコプラン群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。投与群間のバランスを取るため、2 つの層別因子を無作為に割り当てた。1 つ目の層別因子は腎移植後に疾患再発した被験者と自然腎で罹患した被験者を比較し、検討した。2 つ目の層別因子はベースラインの腎生検（スクリーニング期間中又は無作為化前の 28 週間以内に採取した過去の生検のいずれか）がある被験者とベースラインの腎生検がない被験者を比較し、検討した。

・ ペグセタコプラン群：ペグセタコプランを週 2 回皮下投与した。

・ プラセボ群：プラセボを週 2 回皮下投与した。

・ C3G／一次性 IC-MPGN 疾患に関連する薬剤の変更は最小限に抑えることとした。

・ 各来院時に 3 日連続の早朝第一尿の検体を収集し、Week 25 にも 3 日連続の早朝第一尿の検体を追加で収集した。

・ 安全性及び有効性を評価した。

・ 無作為化投与期間の最終来院時（Week 26）に腎生検を実施した。成人の被験者は非盲検投与期間（Part 3）に移行するため、腎生検の実施を必須とした。18 歳未満の被験者は腎生検の実施は必須ではなく、Week 24 から Week 26 までに腎生検以外の全ての評価が完了していれば非盲検投与期間に移行することを可とした。

Part 3：非盲検投与期間（26 週間）

無作為化投与期間にペグセタコプランを週 2 回皮下投与した被験者はペグセタコプランを継続投与し（以下、継続群）、プラセボを週 2 回皮下投与した被験者はペグセタコプランの週 2 回皮下投与に切替えた（以下、切替群）。

・ 全ての被験者にペグセタコプランを週 2 回皮下投与し、反応の持続性、並びに長期的な安全性及び有効性を評価した。成人の被験者及び腎生検を実施した青年期の被験者は Week 26 の腎生検後の最初の来院時に非盲検投与を開始した。腎生検を実施しなかった青年期の被験者は Week 26 の来院時に非盲検投与を開始した。

・ 非盲検投与期間の最終来院時（Week 52）に任意で腎生検を実施した。

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

Part 4：追跡調査期間（8 週間）

- ペグセタコプランの継続投与によりベネフィットが得られると治験担当医師に判断された被験者は非盲検投与期間の完了後に長期継続試験に参加した。
- 長期継続試験に参加しない被験者はペグセタコプランの投与を中止し、8 週間の追跡調査期間を完了した。

被験者数

(1) 計画時

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

APL2-201 試験のデータに基づき、Week 26 にペグセタコプラン群では uPCR が 60%減少するのに対してプラセボ群では 20%減少すると想定した。これはベースラインに対する対数比の平均値がペグセタコプラン群では−0.92、プラセボ群では−0.22 に相当し、標準偏差（SD）は 0.88（対数スケール）に相当した。この想定に基づき、合計 70 例で片側有意水準を 0.025 とすると検出力は少なくとも 90%となった。評価の欠測及び COVID-19 の影響の可能性を考慮して脱落率を 10%とすると、自然腎で罹患した患者を少なくとも 78 例組み入れる必要があると想定した。そのうち、自然腎の C3G を有する患者を少なくとも 63 例組み入れることとした。この集団は自然腎で罹患した患者を 78 例組み入れたときの約 80%に相当する。

(2) 解析時

26 週及び 52 週

スクリーニング集団：無作為化投与期間及び全試験期間 261 例

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：無作為化投与期間及び全試験期間 124 例

治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団：無作為化投与期間及び全試験期間 122 例

非盲検投与期間解析対象集団：全試験期間 118 例

薬物動態（PK）解析対象集団：無作為化投与期間 61 例、全試験期間 119 例

薬力学（PD）解析対象集団：無作為化投与期間及び全試験期間 123 例安全性解析対象集団：無作為化投与期間及び全試験期間 124 例

対象

(1) 選択基準

1) 18 歳以上の患者［承認された場合は、体重 30 kg 以上の青年期（12～17 歳）の患者も組み入れを可とする］
2) C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断された患者（腎移植の有無を問わない）
3) 以下の項目のうち、1 つ以上の活動性腎疾患のエビデンスがある患者

a) ベースラインの腎生検（スクリーニング期間中に実施した生検又は無作為化前の28 週間以内に実施した過去の生検のいずれか）で少なくとも 2+の C3c 染色を示す成人又は青年期の患者
b) ベースラインの腎生検を実施していない青年期の患者は、以下の 1 つ以上の項目を認めること
   - スクリーニング期間中の血漿中可溶性 C5b-9（sC5b-9）濃度が基準値上限を超える患者
   - スクリーニング期間中の血清中 C3 濃度が基準値下限（LLN）を下回る患者
   - スクリーニング期間中に定期的な治験実施医療機関又は中央臨床検査施設の尿の顕微鏡分析で高倍率視野あたり 5 個以上の赤血球及び／又は赤血球円柱を伴う血尿によって証明された活動性の尿沈渣が存在する患者
   - スクリーニングの 6 ヵ月以内に中央臨床検査施設で実施された結果又は既往歴に C3 腎炎因子（C3NeF）が存在する患者

4) ベースラインの腎生検を実施した成人又は青年期の患者で、糸球体硬化又は間質の線維化が 50%以下の患者
5) スクリーニング時に収集した 24 時間蓄尿のタンパク尿（uPCR）が 1 g/日以上、かつスクリーニング期間中に収集した早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 2 回が uPCR 1000 mg/g 以上である患者
6) 成人は CKD-EPI のクレアチニン式、青年期は Bedside Schwartz の式から算出した eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
7) 以下に示す C3G／一次性 IC-MPGN 治療のための安定したレジメンを継続している患者
   a) 治験担当医師の判断に基づき、無作為化前の少なくとも 12 週間のアンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗剤、及び／又はナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT-2）阻害剤による治療が安定及び最適化されている患者
   b) 無作為化前の少なくとも 12 週間にタンパク尿（uPCR）に影響を与える可能性のある他の薬剤（例；ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル、及び／又は C3G 又は一次性 IC-MPGN 治療のために患者が受けている他の許可された免疫抑制剤）の用量が安定している患者
   c) C3G 又は一次性 IC-MPGN 治療のためにプレドニゾン（又は他の全身性コルチコステロイド）を投与している場合、無作為化前の少なくとも 12 週間は 20 mg/日（又はプレドニゾン以外のコルチコステロイドの同等の用量）を超えず、かつ用量が一定の患者
8) 補体欠損症の成人又は小児に関する Advisory Committee on Immunization Practices の推奨事項に従って肺炎球菌、髄膜炎菌（A、C、W、Y 及び B 型）[1]及びヘモフィル

ス・インフルエンザ菌 b 型に対するワクチン接種を受けている患者。一連のワクチン接種は、無作為化前の少なくとも 14 日までに開始すること。ワクチン接種は、ワクチン接種に対して非レスポンダーであることを証明する文書が存在する場合を除いて必須とする

9) 初経後で、かつ永久不妊又は閉経後でないと定義された妊娠可能な女性は、スクリーニング時の血液妊娠検査が陰性（及び Day 1 の尿妊娠検査が陰性）で、かつスクリーニングからペグセタコプランの最終投与後の少なくとも 90 日まで治験実施計画書で規定した避妊方法を使用することに同意すること
10) 男性は、治験実施計画書で規定した避妊方法を使用することに同意し、かつスクリーニングからペグセタコプランの最終投与後の少なくとも 90 日まで精子提供を控えることに同意すること
11) 試験を実施する国の規制で患者が同意の法定年齢以上の場合、同意説明文書を提供する意思と能力があること。患者が同意の法定年齢未満の場合、法定代理人が同意説明文書を提供する意思と能力があること。なお、適切な場合、同意の法定年齢未満の患者からも本試験への参加について同意を得ること
12) ペグセタコプランを自己投与する意思と能力があること、又は投与を実施することができる特定の介護者がいること

(2) 除外基準

1) ペグセタコプランの曝露歴がある患者
2) スクリーニング前の 8 週間又はスクリーニング期間中に腎疾患の改善を示すエビデンスが利用可能なデータから得られた患者。腎疾患の改善は eGFR が 30%を超える改善又はタンパク尿（uPCR）が 50%を超える減少と定義する
3) 腎移植を受けた患者で、スクリーニング期間中に採取したベースラインの腎生検で治療を要する拒絶反応のエビデンスがある患者
4) 治験担当医師の判断に基づき、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、全身性エリテマトーデス等の全身性自己免疫疾患、慢性抗体関連拒絶反応、又は薬剤性）に続発する二次性の C3G／IC-MPGN を有する患者
5) 現在若しくは過去にヒト免疫不全ウイルス、B 型若しくは C 型肝炎の感染の診断を受けた、又はスクリーニング期間中の血清検査陽性でこれらのウイルスの感染が認められた患者
6) スクリーニング時の体重が 100 kg を超えている患者
7) ペグセタコプラン又は製剤中の添加剤に過敏症がある患者
8) 髄膜炎菌疾患の既往歴がある患者
9) 以下を除く悪性腫瘍を有する患者
   a) 治癒した基底細胞癌又は扁平上皮癌
   b) 根治的治療を受けた上皮内病変

c) 5 年以上悪性腫瘍がなく、かつ治療を受けていない

10) ペグセタコプランの初回投与前の 14 日以内に重度の感染症（例；抗生物質の静脈内投与を必要とする）がある患者
11) 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
12) 治験担当医師の判断に基づき、試験の結果の解釈を複雑にする可能性がある重大な他の腎疾患がある患者
13) 他の治験薬の試験に参加した患者、又はスクリーニング期間前の 30 日以内若しくは治験薬の最終投与から半減期の 5 倍以内のいずれか長い方で、他の治験薬、医療機器又は医療手技への曝露がある患者
14) スクリーニング期間前にリツキシマブ、ベリムマブ又はペグセタコプラン以外の既承認又は試験段階の抗補体療法を、該当する薬剤の半減期の 5 倍以内で実施した患者
15) 妊娠中の女性、又は現在授乳中で試験期間中及び治験薬の最終投与後の少なくとも 90 日間授乳を中止することを望まない女性
16) 試験に協力することができない、又は治験担当医師の判断で試験に参加することが患者にとって過度のリスクとなる若しくは試験の結果の解釈を複雑にする可能性のある状態の患者
17) 治験担当医師の判断において、現在継続中の薬物、又はアルコールの乱用若しくは依存のエビデンスがある患者
18) スクリーニング期間中に重度の感染症の存在又は疑い（再発性又は慢性の感染症を含むがこれに限定されない）があり、治験担当医師の判断において、試験参加によって患者に容認できないリスクをもたらす可能性のある患者
19) 遺伝性フルクトース不耐症が確認された又は疑いのある患者

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1) 被験薬
ペグセタコプラン

(2) 対照薬
プラセボ

(3) 用法及び用量、投与期間
被験者の年齢及び体重に応じて週 2 回皮下投与した。
成人の被験者（体重は問わない）及び体重 50 kg 以上の青年期の被験者は、1080 mg（20 mL）を皮下投与した。体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年期の被験者は、用量を減量して皮下投与した［初回は 648 mg（12 mL）、その後は 810 mg（15 mL）］。体重 30 kg 以上 35 kg 未満の青年期の被験者は、さらに用量を減量して皮下投与した［初回及び 2 回目は 540 mg（10 mL）、その後は 648 mg（12 mL）］。治験薬は、投与期間の 1 週目に治験実施医療機関の看護師又は資格を有するスタッフによる適切なトレーニングを受け、かつ承認を

得た後に被験者が自己投与又は介護者が投与した。

体重	初回投与（用量）	2 回目の投与（用量）	維持投与（用量）
成人の被験者、体重 50 kg 以上の青年期の被験者	1080 mg（20 mL）	1080 mg（20 mL）	1080 mg 週 2 回（20 mL）
体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年期の被験者	648 mg（12 mL）	810 mg（15 mL）	810 mg 週 2 回（15 mL）
体重 30 kg 以上 35 kg 未満の青年期の被験者	540 mg（10 mL）	540 mg（10 mL）	648 mg 週 2 回（12 mL）

被験者は無作為化投与期間（Part 2）から非盲検投与期間（Part 3）まで合計 52 週間治験薬を投与した。非盲検投与期間（Part 3）の終了時に適格と判断された被験者は長期継続試験（APL2-C3G-314 試験）に参加した。

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比

2) 副次評価項目（26 週のみ）

<u>主な副次評価項目</u>

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

<u>追加の副次評価項目</u>

- タンパク尿（uPCR）が 1 g/日未満を達成した被験者の割合
- ベースラインの血清中アルブミン濃度が LLN を下回る被験者について、血清中アルブミン濃度が正常化した被験者の割合
- ベースラインの血清中 C3 濃度が LLN を下回る被験者について、血清中 C3 濃度が LLN を超える被験者の割合
- 慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準（FACIT-Fatigue）尺度スコアのベースラインからの変化量
- 腎疾患に関連する生活の質（KDQOL）スコアのベースラインからの変化量

3) 探索的評価項目

主要評価項目及び副次評価項目を探索的評価項目として Week 52 で評価する。

- ベースラインと比較した uPCR の対数変換比
- 腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合
- uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合
- eGFR のベースラインからの変化量
- 腎生検が評価可能な被験者について、C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインからの変化量
- 腎生検が評価可能な被験者について、腎生検でベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合
- タンパク尿（uPCR）が 1 g/日未満を達成した被験者の割合
- ベースラインの血清中アルブミン濃度が LLN を下回る被験者について、血清中アルブミン濃度が正常化した被験者の割合
- ベースラインの血清中 C3 濃度が LLN を下回る被験者について、血清中 C3 濃度が LLN を超える被験者の割合
- FACIT-Fatigue 尺度スコアのベースラインからの変化量
- KDQOL スコアのベースラインからの変化量
- 24 時間蓄尿を用いた uPCR のベースラインからの変化量
- スクリーニング前の最長 3 年の eGFR の年間の変化率
- タンパク尿（uPCR）がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合
- タンパク尿（uPCR）が正常化した被験者の割合
- eGFR の安定又は改善を伴い uPCR が 50%減少するまでの期間
- ベースラインに以下のパラメータが異常であった被験者について、正常化するまでの期間
  - 血清中 C3 濃度
  - uPCR
  - 血清中アルブミン濃度
  - 血圧
- CD68 染色で判定した糸球体マクロファージ数の変化量
- 被験者の全般的印象の変化（PGIC）スコアのベースラインからの変化量
- EQ-5D-5L スコアリング法（EQ-5D-5L）スコアのベースラインからの変化量
- 仕事の生産性及び活動障害（WPAI）スコアのベースラインからの変化量
- ドルーゼンのベースラインからの変化
  - ドルーゼンの最大サイズ
  - 中型から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

Week 26 及び Week 52 の補体バイオマーカーのベースラインからの変化

- 古典的溶血性補体経路活性（CH50）
- 第二経路の補体価（AH50）
- sC5b-9

(4) 免疫原性

抗薬物抗体（ADA）の発現率［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］

(5) 安全性

- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度
- バイタルサイン、臨床検査及び心電図のベースラインからの変化
- 拒絶反応の回数と発生率（腎移植後の被験者のみ）
- 移植片機能損失の回数と発生率（腎移植後の被験者のみ）
- 腎移植歴別で層別化した死亡率

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) PP 解析対象集団
ITT 解析対象集団のうち、選択／除外基準に違反していない、及び／又は有効性評価に影響を与える可能性がある治験実施計画書からの逸脱がない全ての被験者

4) 非盲検投与期間解析対象集団
ITT 解析対象集団のうち、非盲検投与期間に組み入れられた全ての被験者

5) PK 解析対象集団
安全性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［定量下限未満（BLQ）の測定値を含む］を少なくとも 1 つ有する全ての被験者

6) PD 解析対象集団
安全性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 PD 測定値を少なくとも 1 つ有する全ての被験者

7) 安全性解析対象集団
無作為化投与期間に治験薬を少なくとも 1 回投与した全ての被験者

(2) 解析手法

1) 有効性

有効性解析（主要評価項目、主な副次評価項目、追加の副次評価項目及び探索的評価項目）は主に ITT 解析対象集団を用いた。一部の記述統計量は非盲検投与期間解析対象集団を用いた。

主要評価項目

本試験で用いた治療レジメンはペグセタコプラン又はプラセボと、これに加えて C3G／一次性 IC-MPGN 治療のための安定したレジメンであった。ペグセタコプランの治療効果に関する主要 estimand は、選択／除外基準で定義した被験者集団を対象に主要評価項目として Week 24、Week 25 及び Week 26 の均等加重平均を用いてベースラインと比較した Week 26 の uPCR（早朝第一尿から採取した検体）の対数変換比に基づいた。中間事象（ICEs）には治験実施計画書で定義した併用禁止薬若しくは救済治療の使用、腎代替療法（透析）の開始、又は治験薬の投与中止が含まれ、ICEs への対処ストラテジーに従って対処した。

主要評価項目は欠測値及び ICEs に対処するため、多重代入法を用いた反復測定による混合効果モデル（MMRM）で解析した。このモデルには、投与群、来院、基礎疾患の種類（C3G、一次性 IC-MPGN）、ベースラインの免疫抑制剤の使用（あり、なし）、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量が含まれた。

主要解析の結果の一貫性を評価するため、人口統計学的特性及びベースラインの主な疾患特性で部分集団解析を実施することとした。主要評価項目について部分集団（年齢グループ、性別、民族、地理的地域、基礎疾患の種類、腎移植歴、ベースラインの 3 日連続の早朝第一尿の uPCR、ベースラインの eGFR、ベースラインの C3 濃度及びベースラインの免疫抑制剤の使用）別に解析することとした。

主な副次評価項目

主要評価項目、主な副次評価項目及び追加の副次評価項目の間で全体的な第 1 種の過誤を抑制するため、固定順序法の試験ストラテジーを用いた。したがって、最初の副次評価項目の統計学的有意性は、主要評価項目の主要解析で統計学的有意性が認められた場合のみ評価した。残りの副次評価項目も同じ試験ストラテジーを遵守して、以下の順序とした。

- Week 26 の腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者数及び割合は投与群別に示した。投与群を独立変数としてベースラインの eGFR、ベースラインの対数変換した uPCR、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで解析した。
- Week 26 の uPCR（3 日連続の早朝第一尿）がベースラインから 50%以上減少した被験者数及び割合は投与群別に示した。投与群を独立変数としてベースラインの対数変換した uPCR、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティッ

ク回帰モデルで比較した。

- 腎生検が評価可能な被験者について、C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインから Week 26 までの変化量は投与群を固定効果としてベースラインの C3G histologic index スコアの活動性スコア、基礎疾患の種類及び層別因子で調整した共分散分析モデルで解析した。
- 腎生検が評価可能な被験者について、腎生検でベースラインから Week 26 までに C3c 染色が減少した被験者数及び割合は投与群別に示した。投与群を独立変数としてベースラインの C3c 染色、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで比較した。
- Week 26 の eGFR のベースラインからの変化量は投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの eGFR の連続固定共変量を含む MMRM で解析した。

探索的評価項目

ITT 解析対象集団を用いて、ベースラインと比較した uPCR の対数変換比及び eGFR のベースラインからの変化量について Week 52 までの評価可能な全てのデータを解析した。

ICEs には治験実施計画書で定義した併用禁止薬若しくは救済治療の使用、腎代替療法（透析）の開始、又は治験薬の投与中止が含まれた。無作為に発生する欠測を前提に仮想ストラテジーとして MMRM を用いることで ICEs 後のデータの欠測値を補完した。

継続的な評価項目についてベースラインからの変化に関する長期的な評価を、MMRM を用いて解析した。このモデルには、投与群、来院、基礎疾患の種類（C3G、一次性 IC-MPGN）、ベースラインの免疫抑制剤の使用（あり、なし／uPCR の解析のみで使用）、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びに評価項目のベースラインの連続固定共変量が含まれた。ベースラインからの変化について最小二乗（LS）平均値±標準誤差（SE）及び 95%信頼区間を投与群別（継続群及び切替群）及び来院別に示し、投与群間の差及び 95%信頼区間を P 値と共に来院別に示した。

カテゴリカルデータを用いた評価項目は ITT 解析対象集団を用いて、Week 52 までの評価可能な全てのデータで Week 52 の被験者の割合を要約した。ICEs の発生時又は発生後の評価項目の状態は非レスポンダーとみなした。

2) 薬物動態

PK データの解析は PK 解析対象集団を用いた。

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。各測定時の血清中ペグセタコプラン濃度は、記述統計量［平均値、SD、変動係数（CV）、中央値、最小値、最大値及び幾何平均 CV%］を投与群別で要約した。また、各測定時

で 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も示した。欠測値は記述統計量の算出から除外した。線形及び片対数スケールの濃度－時間推移は実際の採取時間を用いて作成した。線形及び片対数スケールの平均値±SE 及び中央値の濃度－時間推移は規定の採取時間を用いて作成した。なお、各来院時に血清中ペグセタコプラン濃度を測定した被験者数は x 軸に示した。

3) 薬力学

PD データの解析は PD 解析対象集団を用いた。

治験実施計画書で特定した各測定時の C3、AH50、CH50、C3b/iC3b、sC5b-9、C4 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要約した。それぞれの測定値とベースラインからの変化量及び変化率は図で示した。それぞれのデータの図には実際の採取時間を用いた。測定値、並びにベースラインからの変化量及び変化率の平均値±SE も図で示した。平均値の図には規定の採取時間を用いた。PD パラメータはベースラインからの変化量及び変化率を投与群別で一覧表に示した。

4) 安全性

安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。

安全性の変数は有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン及び心電図とし、治験薬の初回投与前に収集した最後の測定値を各変数の全ての解析のベースラインとした。全ての安全性解析は被験者が実際に投与された治験薬の投与群で実施した。

TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。有害事象の解析は TEAE に限定したが、被験者別一覧には発現時期に関わらず全ての有害事象を含めた。

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又は不明の場合も「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 26.0 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。

5) 免疫原性

免疫原性データは一覧表に示した。抗ペグセタコプランペプチド抗体、及び抗 PEG 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。

2.7.6.2.2 26 週の結果の要約

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

2.7.6.2.2.1.1 無作為化投与期間

無作為化投与期間の被験者の内訳及び主な中止理由（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-1 に示す。

合計 124 例が組み入れられた。被験者の内訳はペグセタコプラン群が 63 例、プラセボ群が 61 例であった。

合計 118 例（95.2%）が無作為化投与期間の治験薬の投与を完了した。治験薬の投与を完了した被験者数はペグセタコプラン群 61 例（96.8%）及びプラセボ群 57 例（93.4%）で、投与群間で同程度であった。ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 4 例（6.6%）が治験薬の投与を中止し、最もよくみられた投与中止理由は有害事象［ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 1 例（1.6%）］であった。ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 4 例（6.6%）が試験を中止し、最もよくみられた試験中止理由は同意撤回［ペグセタコプラン群 0 例及びプラセボ群 2 例（3.3%）］であった。その他の試験中止理由は追跡不能［ペグセタコプラン群 0 例及びプラセボ群 1 例（1.6%）］、治験担当医師／メディカルモニターの判断［ペグセタコプラン群 1 例（1.6%）及びプラセボ群 0 例］、妊娠［ペグセタコプラン群 0 例及びプラセボ群 1 例（1.6%）］及び死亡［ペグセタコプラン群 1 例（1.6%）及びプラセボ群 0 例］であった。

表 2.7.6.2-1 無作為化投与期間の被験者の内訳及び主な中止理由（ITT 解析対象集団）

	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
	例数 (%)		
治験薬を投与した被験者	63 (100)	61 (100)	124 (100)
治験薬の投与を完了した被験者 [a]	61 (96.8)	57 (93.4)	118 (95.2)
治験薬の投与を中止した被験者	2 (3.2)	4 (6.6)	6 (4.8)
有害事象	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)
同意撤回	0	1 (1.6)	1 (0.8)
妊娠	0	1 (1.6)	1 (0.8)
投与不遵守	0	1 (1.6)	1 (0.8)
試験を中止した被験者	2 (3.2)	4 (6.6)	6 (4.8)
同意撤回	0	2 (3.3)	2 (1.6)
追跡不能	0	1 (1.6)	1 (0.8)
治験担当医師／メディカルモニターの判断	1 (1.6)	0	1 (0.8)
妊娠	0	1 (1.6)	1 (0.8)
死亡	1 (1.6)	0	1 (0.8)

ITT = intent-to-treat
a) 無作為化投与期間で治験薬の投与を完了し、非盲検投与期間に移行した被験者。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.2.1

本試験には日本人被験者 3 例が組み入れられ、無作為化投与期間に 1 例がペグセタコプラン群に、2 例がプラセボ群に割り付けられた。いずれの被験者も無作為化投与期間の治験薬の投与を完了した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Section 16.1.6、Listing 16.2.1.2］。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

ベースラインの人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-2 に示す。

スクリーニング時の合計の年齢の平均値（SD）は 26.0（15.86）歳で、ペグセタコプラン群は 28.2（17.08）歳、プラセボ群は 23.6（14.26）歳であった。成人及び青年期の被験者の人口統計学的特性データは同様の結果を示し、年齢の差に意味があるとは考えられなかった。合計の性別は男性 54 例（43.5%）及び女性 70 例（56.5%）であった。多くの被験者が白人（91 例、73.4%）及び非ヒスパニック又は非ラテン系（88 例、71.0%）であった。ペグセタコプラン群及びプラセボ群のベースラインの体重、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 2.7.6.2-2 ベースラインの人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	統計量	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
スクリーニング時の年齢 (歳)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	28.2 (17.08)	23.6 (14.26)	26.0 (15.86)
	中央値	19.0	19.0	19.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	15.0, 45.0	16.0, 26.0	15.0, 27.0
	最小値, 最大値	12, 62	12, 74	12, 74
12 歳以上 17 歳以下	例数 (%)	28 (44.4)	27 (44.3)	55 (44.4)
18 歳以上	例数 (%)	35 (55.6)	34 (55.7)	69 (55.6)
性別				
男性	例数 (%)	26 (41.3)	28 (45.9)	54 (43.5)
女性	例数 (%)	37 (58.7)	33 (54.1)	70 (56.5)
人種				
白人	例数 (%)	45 (71.4)	46 (75.4)	91 (73.4)
アジア人	例数 (%)	9 (14.3)	9 (14.8)	18 (14.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	例数 (%)	1 (1.6)	0	1 (0.8)
アメリカ先住民／アラスカ先住民	例数 (%)	1 (1.6)	0	1 (0.8)
ハワイ先住民／太平洋諸島人	例数 (%)	0	0	0
その他	例数 (%)	7 (11.1)	6 (9.8)	13 (10.5)

	統計量	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
民族				
ヒスパニック	例数 (%)	15 (23.8)	10 (16.4)	25 (20.2)
非ヒスパニック又は非ラテン系	例数 (%)	41 (65.1)	47 (77.0)	88 (71.0)
未記載[a]	例数 (%)	6 (9.5)	2 (3.3)	8 (6.5)
不明	例数 (%)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (2.4)

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

日本人被験者 3 例の年齢及び性別は、ペグセタコプラン群 1 例が 1[redacted]歳女性で、プラセボ群 2 例では 1 例が 1[redacted]歳女性、もう 1 例が 1[redacted]歳男性であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.4.6］。

ベースラインの主な疾患特性（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-3 に示す。

スクリーニング時の生検に基づく基礎疾患は、合計（124 例）のうち C3G がペグセタコプラン群 51 例（81.0%）及びプラセボ群 45 例（73.8%）、一次性 IC-MPGN がペグセタコプラン群 12 例（19.0%）及びプラセボ群 16 例（26.2%）であった。症例報告書で報告された病歴に基づく基礎疾患は、C3G がペグセタコプラン群 48 例（76.2%）及びプラセボ群 48 例（78.7%）、一次性 IC-MPGN がペグセタコプラン群 15 例（23.8%）及びプラセボ群 13 例（21.3%）で、同程度であった。

病歴データに基づく C3G／一次性 IC-MPGN の潜在的リスク因子では遺伝的の割合がペグセタコプラン群（6.3%）と比較してプラセボ群（16.4%）で高かった。本試験では遺伝子検査を必須としていないことから、この差は全ての被験者が遺伝子検査を受けていない結果によるものである可能性がある。

ベースラインのタンパク尿（24 時間蓄尿及び 3 日連続の早朝第一尿の uPCR）の平均値（SD）はプラセボ群と比較してペグセタコプラン群でわずかに高かった。

ベースラインの eGFR の平均値（SD）はプラセボ群の 87.2（37.15）mL/min/1.73 m^2 と比較してペグセタコプラン群の 78.5（34.12）mL/min/1.73 m^2 でわずかに低かった。

投与群間のベースラインの疾患特性の差は、本試験の結果に影響を与えるような意味のある差ではないと考えられた。

表 2.7.6.2-3 ベースラインの主な疾患特性（ITT 解析対象集団）

	統計量	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
スクリーニング時の生検に基づく基礎疾患				
C3G	例数 (%)	51 (81.0)	45 (73.8)	96 (77.4)
C3GN	例数 (%)	45 (71.4)	41 (67.2)	86 (69.4)
DDD	例数 (%)	4 (6.3)	4 (6.6)	8 (6.5)
未確定	例数 (%)	2 (3.2)	0	2 (1.6)
一次性 IC-MPGN	例数 (%)	12 (19.0)	16 (26.2)	28 (22.6)
症例報告書で報告された病歴に基づく基礎疾患				
C3G	例数 (%)	48 (76.2)	48 (78.7)	96 (77.4)
C3GN	例数 (%)	44 (69.8)	43 (70.5)	87 (70.2)
DDD	例数 (%)	4 (6.3)	4 (6.6)	8 (6.5)
未確定	例数 (%)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
一次性 IC-MPGN	例数 (%)	15 (23.8)	13 (21.3)	28 (22.6)
C3G／一次性 IC-MPGN の潜在的リスク因子				
遺伝的	例数 (%)	4 (6.3)	10 (16.4)	14 (11.3)
自己抗体	例数 (%)	12 (19.0)	9 (14.8)	21 (16.9)
その他	例数 (%)	8 (12.7)	8 (13.1)	16 (12.9)
疾患の徴候				
浮腫	例数 (%)	45 (71.4)	32 (52.5)	77 (62.1)
疲労	例数 (%)	16 (25.4)	8 (13.1)	24 (19.4)
血尿	例数 (%)	37 (58.7)	39 (63.9)	76 (61.3)
高血圧	例数 (%)	35 (55.6)	29 (47.5)	64 (51.6)
高脂血症	例数 (%)	24 (38.1)	19 (31.1)	43 (34.7)
ネフローゼ症候群	例数 (%)	32 (50.8)	27 (44.3)	59 (47.6)
蛋白尿	例数 (%)	58 (92.1)	55 (90.2)	113 (91.1)
GFR 減少	例数 (%)	21 (33.3)	14 (23.0)	35 (28.2)
過去の腎移植の有無				
あり	例数 (%)	5 (7.9)	4 (6.6)	9 (7.3)
なし	例数 (%)	58 (92.1)	57 (93.4)	115 (92.7)
ベースラインの 24 時間蓄尿の uPCR (mg/g)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	3954.73 (2887.646)	3290.13 (2357.499)	3627.79 (2650.577)
	中央値	3151.00	2450.00	2861.00
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	2019.00, 5164.00	1633.00, 4236.00	1822.00, 4774.50
	最小値, 最大値	631.0, 14624.0	730.0, 14351.0	631.0, 14624.0
ベースラインの 3 日連続の早朝第一尿の uPCR (mg/g) [a]	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	3116.15 (2397.395)	2540.75 (2014.620)	2833.09 (2227.194)
	中央値	2389.22	1815.56	2031.31
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	1502.67, 3779.89	1156.44, 3009.56	1287.22, 3544.58
	最小値, 最大値	713.6, 11418.0	783.4, 10439.0	713.6, 11418.0

	統計量	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m^2)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	78.5 (34.12)	87.2 (37.15)	82.8 (35.76)
	中央値	78.0	91.0	85.5
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	47.0, 106.0	52.0, 122.0	50.5, 110.5
	最小値, 最大値	25, 161	24, 156	24, 161
ベースラインの血清中クレアチニン濃度 (mg/dL)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	1.143 (0.5721)	1.101 (0.6474)	1.123 (0.6082)
	中央値	0.990	0.820	0.895
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	0.680, 1.560	0.660, 1.320	0.670, 1.415
	最小値, 最大値	0.45, 2.71	0.43, 3.01	0.43, 3.01
ベースラインの血清中 C3 濃度 (mg/dL)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	60.635 (45.7332)	56.311 (35.5540)	58.508 (40.9341)
	中央値	60.000	60.000	60.000
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	15.000, 100.000	20.000, 80.000	15.000, 92.500
	最小値, 最大値	10.00, 160.00	10.00, 130.00	10.00, 160.00
ベースラインの血清中アルブミン濃度 (g/dL)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	3.310 (0.6055)	3.387 (0.6976)	3.348 (0.6509)
	中央値	3.350	3.400	3.375
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	2.950, 3.750	2.950, 3.900	2.950, 3.875
	最小値, 最大値	1.80, 4.55	1.90, 4.75	1.80, 4.75

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

日本人被験者 3 例のスクリーニング時の生検に基づく基礎疾患はいずれも C3G で、いずれの被験者も過去の腎移植はなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.4.7］。

2.7.6.2.2.3 有効性

2.7.6.2.2.3.1 主要評価項目

2.7.6.2.2.3.1.1 ベースラインと比較した Week 26 の尿中タンパク／クレアチニン比の対数変換比

ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-4 に、ベースラインと比較した uPCR の幾何平均値の比（95%信頼区間）（ITT 解析対象集団）を図 2.7.6.2-1 に示す。

ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比の幾何平均値（95%信頼区間）は、ペグセタコプラン群が 0.328（0.252～0.428）、プラセボ群が 1.029（0.914～1.159）であった。ペグセタコプランの投与によりプラセボ群（2.9%増加）と比較してペグセタコプラン群（67.2%減少）では Week 26 に統計学的に有意な uPCR の減少が認められた（プラセボ群と比較したペグセタコプラン群の相対減少率 68.1%、P<0.0001）。また、uPCR の急速な減少は初期の Week 4 で認められた。本試験の主要評価項目は達成された。

表 2.7.6.2-4 ベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）

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

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

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

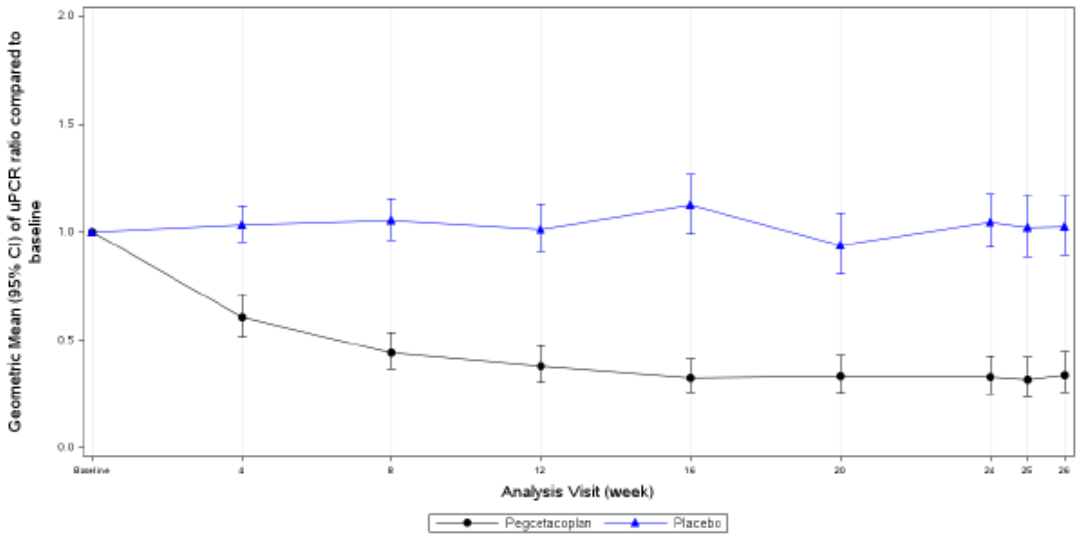
b) 幾何平均値及び幾何平均値の比は指数化した LS 平均値及び LS 平均値の差で推定した。

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

注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.14.1.3

図 2.7.6.2-1　ベースラインと比較した uPCR の幾何平均値の比（95%信頼区間）（ITT 解析対象集団）



CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio
注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比を解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始は仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止は治療方針ストラテジーを用いた。幾何平均値は指数化した LS 平均値で推定した。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Figure 14.2.1.2

日本人被験者 3 例のベースラインと比較した Week 26（Week 24、Week 25 及び Week 26 の均等加重平均）の uPCR の変化率は、ペグセタコプラン群 1 例が−24.886%で減少し、プラセボ群 2 例では 1 例が 13.132%で増加、もう 1 例が−32.848%で減少した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.6.1］。

部分集団解析

部分集団（年齢グループ、基礎疾患の種類及び腎移植歴）別のベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-5 に、部分集団（年齢グループ、性別、民族、地理的地域、基礎疾患の種類、腎移植歴、ベースラインの 3 日連続の早朝第一尿の uPCR、ベースラインの eGFR、ベースラインの C3 濃度及びベースラインの免疫抑制剤の使用）別のベースラインと比較した Week 26 の uPCR の幾何平均値の比（ITT 解析対象集団）を図 2.7.6.2-2 に示す。

部分集団解析の結果、全ての部分集団で主要解析の結果と一貫して uPCR の減少が認められた。ペグセタコプランの治療効果は主に年齢グループ、基礎疾患の種類及び腎移植歴の部分集団で認められ、全ての部分集団で主要解析の結果と一貫していた。これらの結果は主要評価項目の結果の頑健性をさらに裏付けた。

表 2.7.6.2-5 部分集団別のベースラインと比較した Week 26 の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）

	Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
	Week 24-25-26 [c]	推定／比較 [a]		
年齢グループ				
12 歳以上 17 歳以下		例数	28	27
		LS 平均値 (SE)	−1.327 (0.2293)	0.036 (0.0869)
		LS 平均値の 95% CI	(−1.777–−0.878)	(−0.134–0.206)
		LS 平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.363 (−1.850–−0.876)	
		P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	
		幾何平均値 (95% CI) [b]	0.265 (0.169–0.416)	1.037 (0.874–1.229)
		幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ) [b]	0.256 (0.157–0.416)	
18 歳以上		例数	35	34
		LS 平均値 (SE)	−0.950 (0.1581)	0.030 (0.0773)
		LS 平均値の 95% CI	(−1.260–−0.640)	(−0.121–0.182)
		LS 平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−0.980 (−1.324–−0.636)	
		P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	
		幾何平均値 (95% CI) [b]	0.387 (0.284–0.527)	1.031 (0.886–1.199)
		幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ) [b]	0.375 (0.266–0.529)	

	Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
スクリーニング時の生検に基づく基礎疾患				
C3G		例数	51	45
		LS 平均値 (SE)	−1.057 (0.1309)	0.016 (0.0720)
		LS 平均値の 95% CI	(−1.313–−0.800)	(−0.126–0.157)
		LS 平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.072 (−1.369–−0.776)	
		P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	
		幾何平均値 (95% CI) [b]	0.348 (0.269–0.449)	1.016 (0.882–1.170)
		幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ) [b]	0.342 (0.254–0.460)	
一次性 IC-MPGN		例数	12	16
		LS 平均値 (SE)	−1.303 (0.4209)	0.026 (0.1168)
		LS 平均値の 95% CI	(−2.128–−0.478)	(−0.203–0.255)
		LS 平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.329 (−2.178–−0.481)	
		P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.0021	
		幾何平均値 (95% CI) [b]	0.272 (0.119–0.620)	1.026 (0.816–1.290)
		幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ) [b]	0.265 (0.113–0.618)	
過去の腎移植の有無				
あり		例数	5	4
		LS 平均値 (SE)	−0.678 (0.2375)	0.370 (0.3365)
		LS 平均値の 95% CI	(−1.143–−0.212)	(−0.291–1.030)
		LS 平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.047 (−1.956–−0.138)	
		P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.0240	
		幾何平均値 (95% CI) [b]	0.508 (0.319–0.809)	1.447 (0.748–2.800)
		幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ) [b]	0.351 (0.141–0.871)	

	Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
なし		例数	58	57
		LS 平均値 (SE)	−1.135 (0.1447)	−0.012 (0.0607)
		LS 平均値の 95% CI	(−1.419–−0.852)	(−0.131–0.107)
		LS 平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.123 (−1.432–−0.815)	
		P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	
		幾何平均値 (95% CI) [b]	0.321 (0.242–0.427)	0.988 (0.877–1.113)
		幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ) [b]	0.325 (0.239–0.443)	

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

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

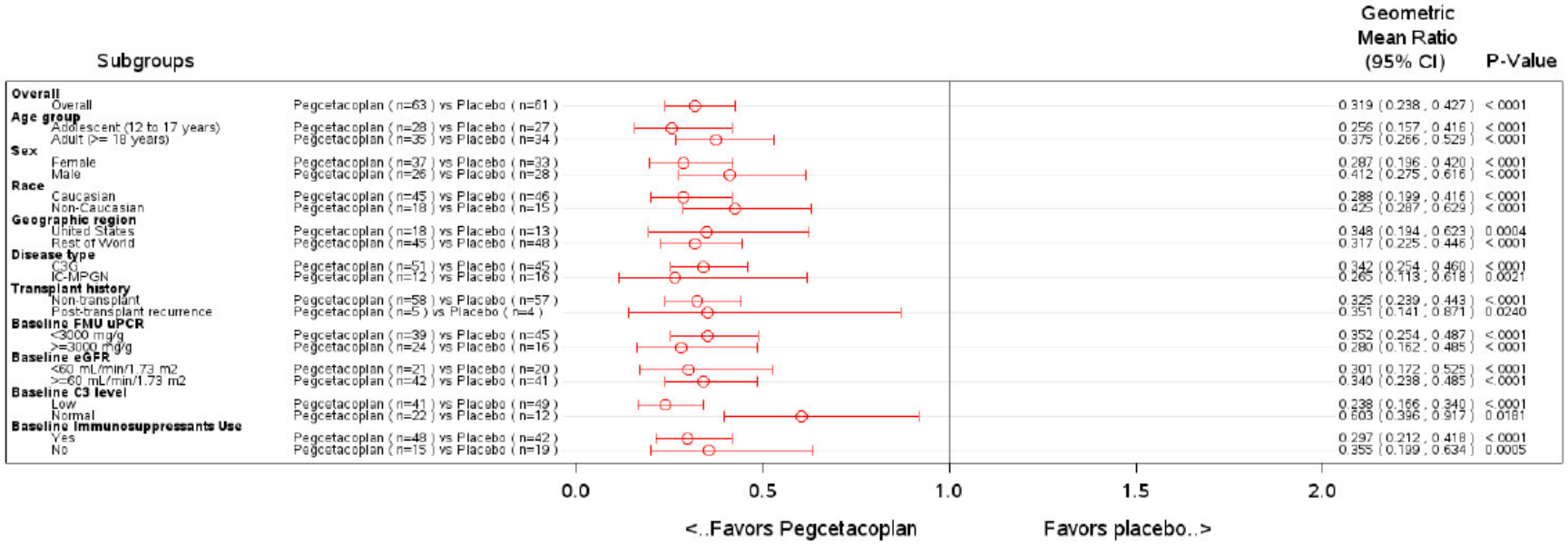
b) 幾何平均値及び幾何平均値の比は指数化した LS 平均値及び LS 平均値の差で推定した。

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

注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。部分集団解析では、年齢グループの 18 歳以上について過去の腎移植を、過去の腎移植がありについて過去の腎移植及びベースラインの免疫抑制剤の使用を層別因子から除外した。

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.1.1, Table 14.1.14.4.2, Table 14.1.14.4.10, Table 14.1.14.4.12

図 2.7.6.2-2 部分集団別のベースラインと比較した Week 26 の uPCR の幾何平均値の比（95%信頼区間）（ITT 解析対象集団）



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

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

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

2.7.6.2.2.3.2 主な副次評価項目

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

Week 26 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-6 に示す。

Week 26 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合はペグセタコプラン群 49.21%及びプラセボ群 3.28%で、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群の被験者は統計学的に有意に多かった（P<0.0001）。

表 2.7.6.2-6 Week 26 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合（ITT 解析対象集団）

パラメータ	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者, 例数 (%)	31 (49.21)	2 (3.28)
ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善 (ベースラインからの低下が 15%以内) した被験者, 例数 (%)	43 (68.25)	36 (59.02)
ベースラインと比較して uPCR が 50%以上減少した被験者, 例数 (%)	38 (60.32)	3 (4.92)
Week 26 の推定／比較		
割合 (SE)	0.490 (0.1352)	0.034 (0.0280)
割合の 95% CI	(0.250–0.735)	(0.006–0.158)
割合の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.456 (0.212–0.700)	
レポンダーのオッズ比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	27.516 (6.105–124.026)	
P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	

CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio

注：ベースラインの eGFR は治験薬の初回投与前に評価された欠測のない最終の測定値を用いて算出した。ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。Week 26 の eGFR は Week 26 で評価された結果に基づいて算出した。Week 26 の uPCR は Week 24、25、26 で収集した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。

腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者は以下のとおり定義した。

（1）ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善（ベースラインからの低下が 15%以内）

（2）ベースラインと比較して uPCR が 50%以上減少

投与群を独立変数としてベースラインの eGFR、ベースラインの対数変換した uPCR、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで解析した。複合ストラテジーが用いられ、ICEs の発生時又は発生後の腎臓複合評価項目は非レスポンダーとみなした。ICEs 以外の理由で Week 26 の eGFR 及び／又は uPCR が欠測している被験者は非レスポンダーとみなした。

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.15.1.1

日本人被験者 3 例は、いずれも Week 26 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たさなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.6.3］。

2.7.6.2.2.3.2.2 尿中タンパク／クレアチニン比がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合

Week 26 に uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-7 に示す。

Week 26 に uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合はペグセタコプラン群 60.32%及びプラセボ群 4.92%で、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群の被験者は統計学的に有意に多かった（P<0.0001）。

表 2.7.6.2-7 Week 26 に uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

パラメータ	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者, 例数 (%)	38 (60.32)	3 (4.92)
Week 26 の推定／比較		
割合 (SE)	0.569 (0.1336)	0.041 (0.0305)
割合の 95% CI	(0.312–0.793)	(0.009–0.164)
割合の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.528 (0.293–0.763)	
レポンダーのオッズ比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	30.932 (8.401–113.897)	
P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	

CI = confidence interval; ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio

注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。Week 26 の uPCR は Week 24、25、26 で収集した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。投与群を独立変数としてベースラインの対数変換した uPCR、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで解析した。複合ストラテジーが用いられ、ICEs の発生時又は発生後の uPCR 反応は非レスポンダーとみなした。ICEs 以外の理由で Week 26 の uPCR が欠測している被験者は非レスポンダーとみなした。

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.16.1.1

日本人被験者 3 例は、いずれも Week 26 の uPCR がベースラインから 50%以上減少しなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.6.1］。

2.7.6.2.2.3.2.3 C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインからの変化量（腎生検が評価可能な被験者が対象）

ベースラインと比較した Week 26 の C3G histologic index スコアの活動性スコアの変化量（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-8 に示す。

ベースラインと比較した Week 26 の C3G histologic index スコアの活動性スコアの変化量（LS 平均値）はペグセタコプラン群−3.482 及びプラセボ群−2.480 で、統計学的に有意な差は認めら

れなかったがプラセボ群と比較してペグセタコプラン群では数値的に減少が大きかった（P=0.2753）。

表 2.7.6.2-8 ベースラインと比較した Week 26 の C3G histologic index スコアの活動性スコアの変化量（ITT 解析対象集団）

パラメータ	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
モデルに含まれる被験者数	35	34
Week 26 の推定／比較		
LS 平均値 (SE)	−3.482 (0.6317)	−2.480 (0.6602)
LS 平均値の 95% CI	(−4.721–−2.244)	(−3.775–−1.186)
LS 平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−1.002 (−2.803–0.798)	
割合の差 (ペグセタコプラン対プラセボ)	40.399	
P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.2753	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; C3G = C3 glomerulopathy; ITT = intent-to-treat; LS = least square; SE = standard error

注：ベースラインは治験薬の初回投与前に評価された欠測のない直近の測定値と定義した。投与群を固定効果としてベースラインの C3G histologic index スコアの活動性スコア、基礎疾患の種類及び層別因子で調整した ANCOVA モデルで解析した。禁止薬若しくは救済治療の使用、又は腎代替療法の開始は仮想ストラテジーを用いた。治験薬の投与中止は治療方針ストラテジーを用いた。青年期の被験者はスクリーニング後の腎生検の実施を必須としていないので、この評価項目は成人の被験者のみで解析した。なお、モデルは成人の被験者のみを含む。

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.1.1, Table 14.1.18.1.1, Table 14.1.18.1.3

日本人被験者 3 例は、いずれも腎生検を実施しなかった。そのため、Week 26 の C3G histologic index スコアの活動性スコアは評価しなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.6.4］。

2.7.6.2.2.3.2.4 腎生検でベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合（腎生検が評価可能な被験者が対象）

Week 26 にベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-9 に示す。

Week 26 にベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合はペグセタコプラン群 74.29%及びプラセボ群 11.76%で、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群の被験者は非常に多かった（名目上の P<0.0001）。

表 2.7.6.2-9 Week 26 にベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

パラメータ	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
モデルに含まれる被験者数	35	34
C3c 染色が減少した被験者, 例数 (%)	26 (74.29)	4 (11.76)
Week 26 の推定／比較		
割合 (SE)	0.908 (0.0709)	0.265 (0.1424)
割合の 95% CI	(0.651–0.981)	(0.079–0.602)
割合の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.643 (0.414–0.872)	
レポンダーのオッズ比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	27.392 (6.477–115.852)	
P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	<0.0001	

CI = confidence interval; ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat; SE = standard error
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。投与群を独立変数としてベースラインの C3c 染色値、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで比較した。複合ストラテジーが用いられ、ICEs の発生時又は発生後の C3c 染色値の減少は非レスポンダーとみなした。ICEs 以外の理由で Week 26 の C3c 染色値が欠測している被験者は非レスポンダーとみなした。青年期の被験者はスクリーニング後の腎生検の実施を必須としていないので、この評価項目は成人の被験者のみで解析した。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.1.1, Table 14.1.19.1.1

日本人被験者 3 例は、いずれも腎生検を実施しなかった。そのため、Week 26 の C3c 染色の減少を評価しなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.6.5］。

2.7.6.2.2.3.2.5 推算糸球体濾過量のベースラインからの変化量

ベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-10 に、Week 26 までの eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）を図 2.7.6.2-3 に示す。

ベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（LS 平均値）はペグセタコプラン群 −1.497 mL/min/1.73 m^2 及びプラセボ群−7.808 mL/min/1.73 m^2 で、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群の eGFR の低下は緩やかであった（名目上の P=0.0333）。この結果から腎機能が安定していることが示された。

表 2.7.6.2-10　ベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）

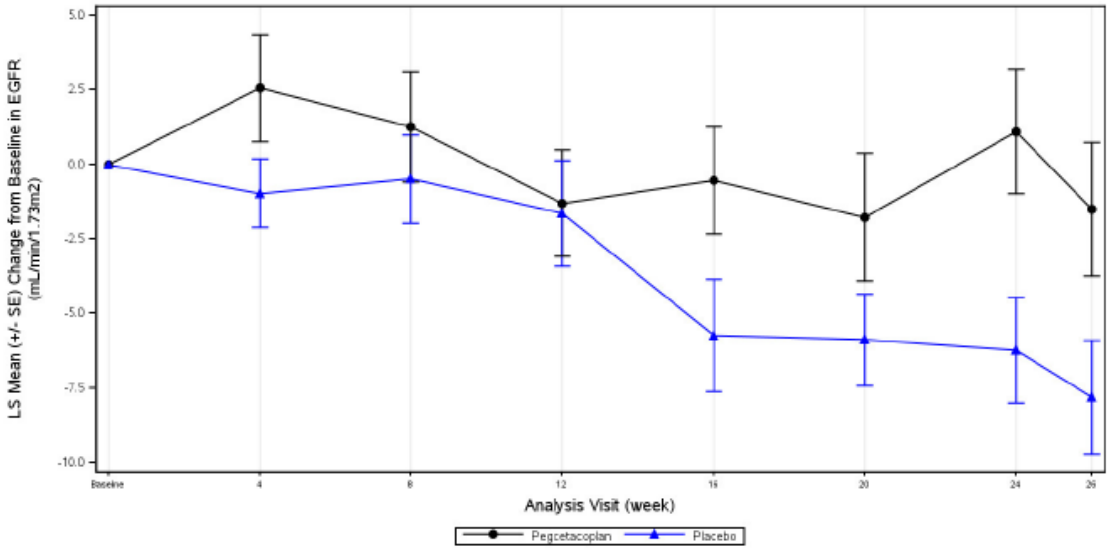
Week	パラメータ	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
	モデルに含まれる被験者数	63 (100%)	61 (100%)
Week 26	推定／比較		
	LS 平均値 (SE)	−1.497 (2.2425)	−7.808 (1.9191)
	LS 平均値の 95% CI	(−5.892–2.899)	(−11.570–−4.047)
	LS 平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	6.312 (0.501–12.122)	
	割合の差 (ペグセタコプラン対プラセボ)	−80.8	
	P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.0333	

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

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

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.17.1.3

図 2.7.6.2-3　Week 26 までの eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）



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

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

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

日本人被験者 3 例のベースラインと比較した Week 26 の eGFR の変化量は、ペグセタコプラン群 1 例が 22 mL/min/1.73 m^2 で上昇し、プラセボ群 2 例では 1 例が−3 mL/min/1.73 m^2、もう 1 例が−27 mL/min/1.73 m^2 でいずれも低下した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.6.2］。

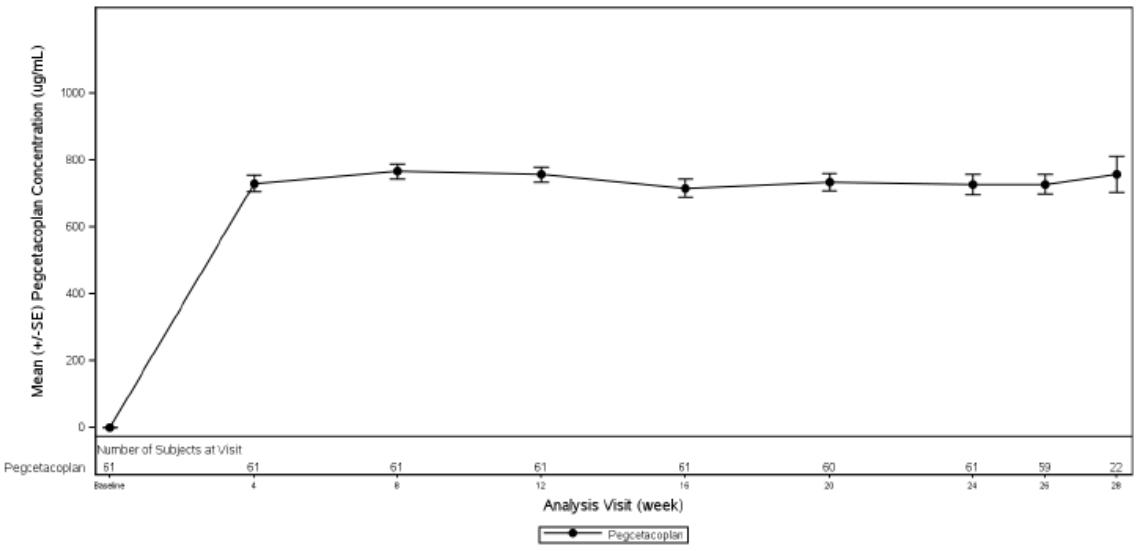
2.7.6.2.2.4 薬物動態

無作為化投与期間の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 2.7.6.2-4 に示す。

血清中ペグセタコプラン濃度はペグセタコプランの投与後の Week 4 から Week 8 の間に定常状態に達した。

無作為化投与期間（26 週間）の血清中ペグセタコプラン濃度の平均値（SD）は 715.8（223.59）μg/mL から 765.7（177.54）μg/mL の範囲で、定常状態の血清中ペグセタコプラン濃度は一定であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.54.1］。

図 2.7.6.2-4 無作為化投与期間の血清中ペグセタコプラン濃度－時間推移（平均値±SE）（PK 解析対象集団）



PK = pharmacokinetic; SE = standard error
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Figure 14.2.9.1

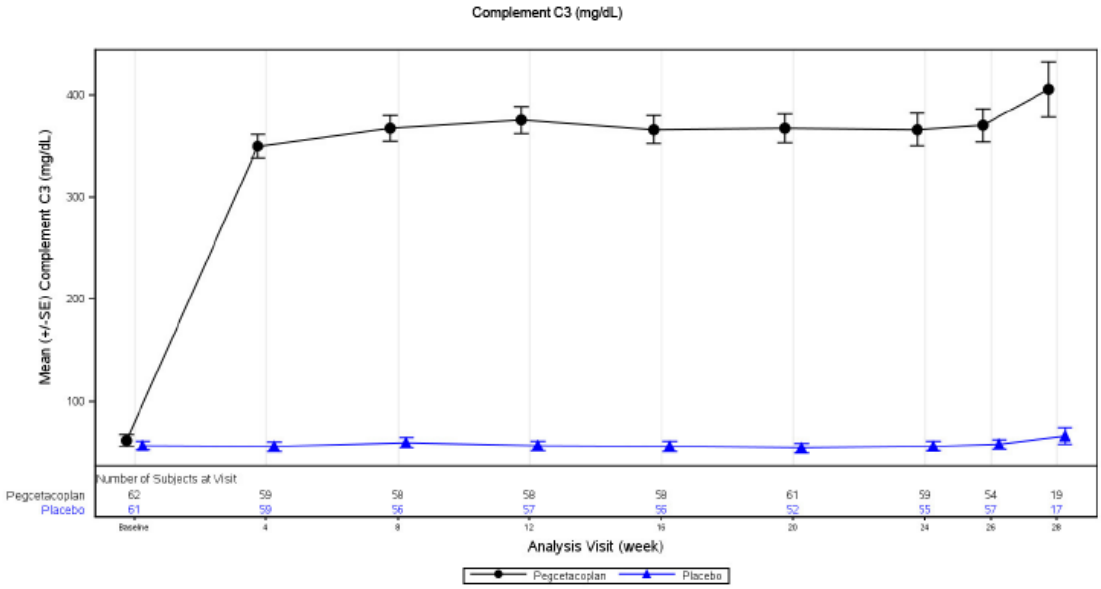
日本人被験者 3 例のうち、ペグセタコプラン群 1 例の血清中ペグセタコプラン濃度は無作為化投与期間の Week 4 で 558 μg/mL に上昇した。Week 12 は 635 μg/mL で最も高く、Week 26 は 160 μg/mL であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.12.1］。

2.7.6.2.2.5　　薬力学

無作為化投与期間の C3、sC5b-9 及び AH50 データ－時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）を図 2.7.6.2-5、図 2.7.6.2-6 及び図 2.7.6.2-7 に示す。

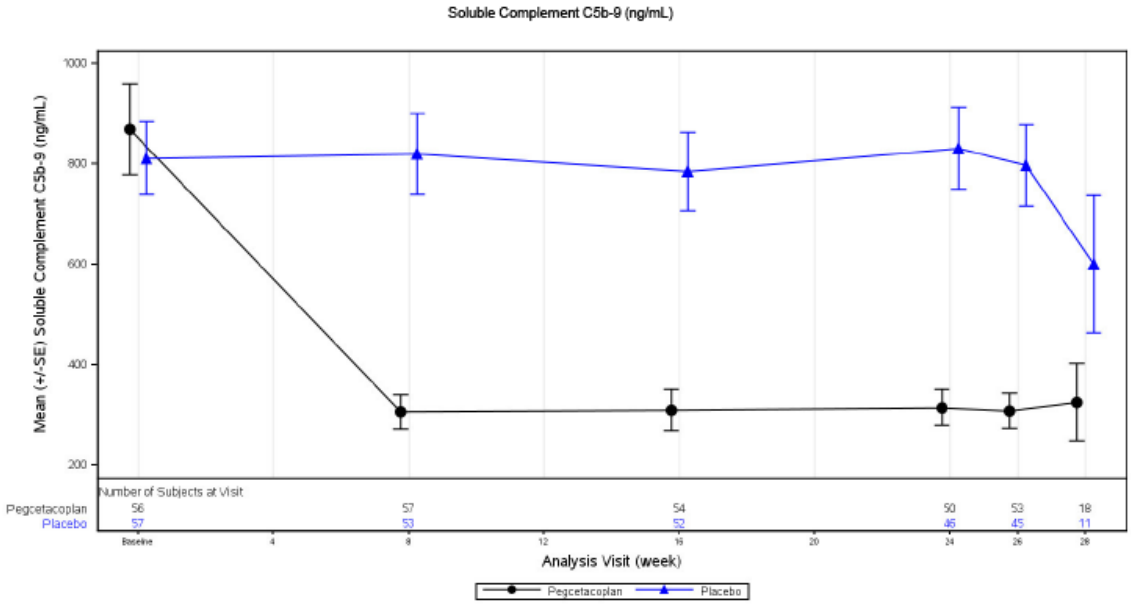
ペグセタコプランの投与の結果、C3 は約 6 倍の上昇、sC5b-9 は約 3 倍の低下が認められ、過去に報告されたデータと一致していた。C3 の上昇、並びに sC5b-9 及び AH50 の低下は血清中ペグセタコプラン濃度が定常状態に達した後の最初の測定時に認められた。

図 2.7.6.2-5　無作為化投与期間の C3 データ－時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）



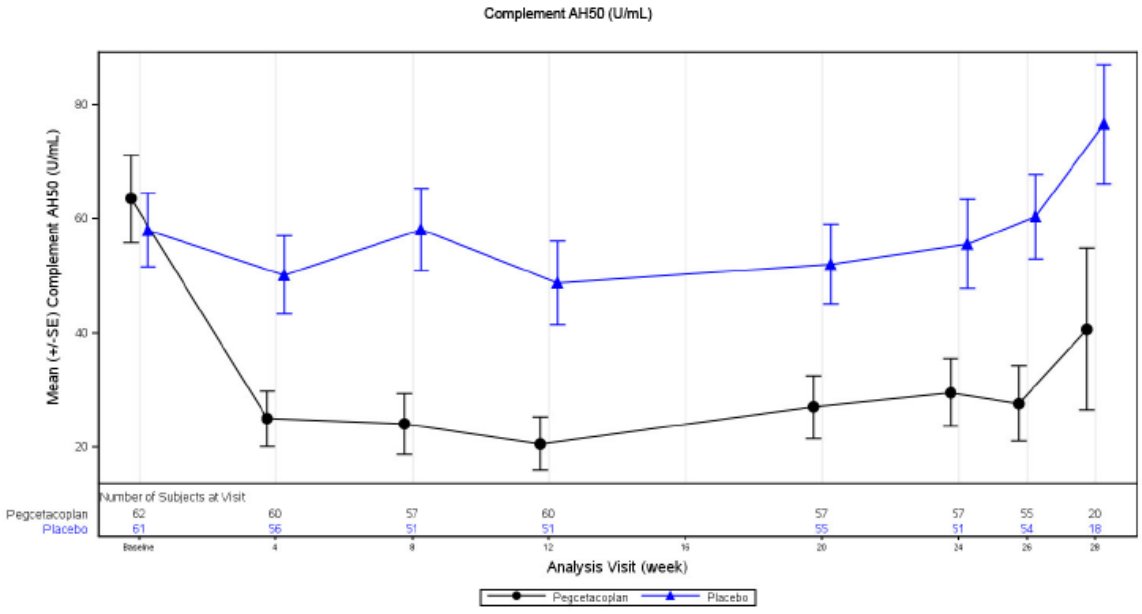
PD = pharmacodynamic; SE = standard error
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Figure 14.2.12.1

図 2.7.6.2-6　無作為化投与期間の sC5b-9 データー時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）



PD = pharmacodynamic; sC5b-9 = soluble C5b9 complex; SE = standard error
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Figure 14.2.12.1

図 2.7.6.2-7　無作為化投与期間の AH50 データー時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）



AH50 = alternative complement pathway hemolytic activity; PD = pharmacodynamic; SE = standard error
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Figure 14.2.12.1

日本人被験者 3 例のうち、ペグセタコプラン群 1 例では無作為化投与期間に PD バイオマーカーの変化が認められた（AH50 は Week 8 で 0 U/mL に低下、C3 は Week 4 で 310 mg/dL に上昇、sC5b-9 は Week 8 で 319 ng/mL に低下）［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.13.1］。

2.7.6.2.2.6 免疫原性

無作為化投与期間の抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現率は 22.6%、抗 PEG 抗体の発現率は 11.3%と低かった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.56.1、Table 14.1.57.1］。

無作為化投与期間の抗ペグセタコプランペプチド中和抗体の発現率は 3.2%で、抗ペグセタコプランペプチド抗体を発現したごくわずかな被験者に認められた［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.56.1］。

中和抗体を含む ADA の発現はペグセタコプランの PK、PD、安全性及び有効性プロファイルに明らかな影響はなかった。

日本人被験者 3 例のうち、抗ペグセタコプランペプチド抗体はペグセタコプラン群 1 例の無作為化投与期間（Week 16 及び Week 24）に認められた。抗 PEG 抗体はペグセタコプラン群 1 例の無作為化投与期間（Week 4、Week 16 及び Week 24）に認められ、プラセボ群 2 例のうち 1 例の無作為化投与期間（Week 16 及び Week 24）に認められた［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.14.1、Listing 16.2.14.2］。

2.7.6.2.2.7 安全性

2.7.6.2.2.7.1 曝露状況

2.7.6.2.2.7.1.1 無作為化投与期間

無作為化投与期間の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-11 に示す。

無作為化投与期間では合計 124 例（ペグセタコプラン群 63 例及びプラセボ群 61 例）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。治験薬の投与期間の平均値はペグセタコプラン群が 182.1 日（範囲：1～207 日）、プラセボ群が 176.1 日（範囲：60～204 日）で、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.2-11 無作為化投与期間の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	統計量	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
総投与量 (mg)	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	54616.3 (9286.42)	0.0 (0.00)	27748.6 (28197.01)
	中央値	56160.0	0.0	16740.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	56160.0, 60480.0	0.0, 0.0	0.0, 56160.0
	最小値, 最大値	648, 60480	0, 0	0, 60480
投与期間 (日)[a]	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	182.1 (24.51)	176.1 (27.14)	179.1 (25.91)
	中央値	180.0	180.0	180.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	179.0, 193.0	179.0, 192.0	179.0, 193.0
	最小値, 最大値	1, 207	60, 204	1, 207
少なくとも 1 回投与した被験者	例数 (%)	63 (100)	61 (100)	124 (100)
少なくとも 1 回投与を忘れた被験者	例数 (%)	12 (19.0)	18 (29.5)	30 (24.2)
1 回以上投与が不完全だった被験者	例数 (%)	1 (1.6)	9 (14.8)	10 (8.1)
少なくとも 1 回投与が中断された被験者	例数 (%)	13 (20.6)	10 (16.4)	23 (18.5)

SD = standard deviation
a) 投与期間 (日) = (最終投与日−初回投与日+ 1)
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.12.1

日本人被験者 3 例の無作為化投与期間の治験薬の投与期間は、ペグセタコプラン群 1 例が 181 日、プラセボ群 2 例がいずれも 180 日であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52） Listing 16.2.5.2］。

2.7.6.2.2.7.2 有害事象

2.7.6.2.2.7.2.1 有害事象発現例数の概要

2.7.6.2.2.7.2.1.1 無作為化投与期間

無作為化投与期間の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-12 に示す。

無作為化投与期間ではペグセタコプラン群 54 例（85.7%）及びプラセボ群 57 例（93.4%）に TEAE が認められ、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群の発現割合はわずかに低かった。治験薬と関連ありと判断された TEAE はペグセタコプラン群 27 例（42.9%）及びプラセボ群 26 例（42.6%）に認められ、注入手技と関連ありと判断された TEAE はペグセタコプラン群 21 例（33.3%）及びプラセボ群 20 例（32.8%）に認められた。重篤な TEAE は合計 12 例（9.7%）に認められ、内訳はペグセタコプラン群 6 例（9.5%）及びプラセボ群 6 例（9.8%）であった。注

入部位反応に該当する TEAE はペグセタコプラン群 20 例（31.7%）及びプラセボ群 21 例（34.4%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は合計 4 例（3.2%）に認められ、内訳はペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 2 例（3.3%）であった。無作為化投与期間ではペグセタコプラン群の 1 例が COVID-19 肺炎による呼吸不全のため死亡した。拒絶反応及び移植片機能損失は認められなかった。

表 2.7.6.2-12 無作為化投与期間の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）

	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)	合計 (N=124)
	例数 (%) 件数		
全ての TEAE	54 (85.7) 399	57 (93.4) 391	111 (89.5) 790
治験薬と関連ありと判断された TEAE	27 (42.9) 128	26 (42.6) 134	53 (42.7) 262
注入手技と関連ありと判断された TEAE	21 (33.3) 110	20 (32.8) 130	41 (33.1) 240
重篤な TEAE	6 (9.5) 9	6 (9.8) 10	12 (9.7) 19
重症度別の TEAE			
軽度	26 (41.3)	26 (42.6)	52 (41.9)
中等度	25 (39.7)	27 (44.3)	52 (41.9)
重度	3 (4.8)	4 (6.6)	7 (5.6)
注入部位反応に該当する TEAE	20 (31.7) 105	21 (34.4) 124	41 (33.1) 229
治験薬の投与中止に至った TEAE	2 (3.2) 2	2 (3.3) 2	4 (3.2) 4
治験薬の投与中断に至った TEAE	8 (12.7) 14	12 (19.7) 29	20 (16.1) 43
試験中止に至った TEAE	1 (1.6) 1	1 (1.6) 1	2 (1.6) 2
死亡に至った TEAE	1 (1.6) 1	0	1 (0.8) 1
拒絶反応	0	0	0
移植片機能損失	0	0	0

TEAE = treatment emergent adverse event
注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。治験薬と関連ありと判断された TEAE は治験薬との因果関係が「Definitely Related」及び「Possibly Related」と判断された TEAE と定義し、因果関係が未記載及び不明の場合も「関連あり」として取り扱った。拒絶反応及び移植片機能損失は腎移植後の被験者のみを対象として例数及び割合を算出した。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.37.1, Table 14.1.47.1, Listing 16.2.7.4

日本人被験者 3 例（ペグセタコプラン群 1 例及びプラセボ群 2 例）では、いずれの被験者も無作為化投与期間に TEAE が認められた［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1］。治験薬と関連ありと判断された TEAE はペグセタコプラン群 1 例及びプラセボ群 1 例に認められ、注入手技と関連ありと判断された TEAE はプラセボ群 1 例に認められた［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.5、Listing 16.2.7.6］。重篤な TEAE はペグセタコプラン群 1 例に認められた［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2］。注入部位反応に該当する TEAE はプラセボ群 1 例に認められた［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1］。治験薬の投与中止に至

った TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.3、Listing 16.2.7.4］。

2.7.6.2.2.7.2.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.6.2.2.7.2.2.1 無作為化投与期間

無作為化投与期間にいずれかの投与群で 3 例以上に認められた TEAE（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-13 に示す。

よくみられた SOC（いずれかの投与群で発現割合 40%以上）は「感染症および寄生虫症」［ペグセタコプラン群 35 例（55.6%）及びプラセボ群 29 例（47.5%）］及び「一般・全身障害および投与部位の状態」［ペグセタコプラン群 32 例（50.8%）及びプラセボ群 34 例（55.7%）］であった。

よくみられた TEAE（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は発熱［ペグセタコプラン群 12 例（19.0%）及びプラセボ群 7 例（11.5%）］、上咽頭炎［ペグセタコプラン群 11 例（17.5%）及びプラセボ群 7 例（11.5%）］、頭痛［ペグセタコプラン群 8 例（12.7%）及びプラセボ群 11 例（18.0%）］、インフルエンザ［ペグセタコプラン群 7 例（11.1%）及びプラセボ群 3 例（4.9%）］、嘔吐［ペグセタコプラン群 5 例（7.9%）及びプラセボ群 9 例（14.8%）］、注射部位腫脹［ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 7 例（11.5%）］及び下痢［ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 7 例（11.5%）］であった。

表 2.7.6.2-13 無作為化投与期間にいずれかの投与群で 3 例以上に認められた TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
	例数 (%) 件数	
全ての TEAE	54 (85.7) 399	57 (93.4) 391
感染症および寄生虫症	35 (55.6)	29 (47.5)
上咽頭炎	11 (17.5)	7 (11.5)
インフルエンザ	7 (11.1)	3 (4.9)
上気道感染	4 (6.3)	5 (8.2)
COVID-19	2 (3.2)	4 (6.6)
胃腸炎	2 (3.2)	3 (4.9)
副鼻腔炎	1 (1.6)	3 (4.9)
帯状疱疹	0	3 (4.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (50.8)	34 (55.7)
発熱	12 (19.0)	7 (11.5)
疲労	4 (6.3)	1 (1.6)
注入部位紅斑	4 (6.3)	1 (1.6)
注射部位そう痒感	3 (4.8)	1 (1.6)
浮腫	3 (4.8)	5 (8.2)

SOC PT	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
	例数 (%) 件数	
末梢性浮腫	3 (4.8)	3 (4.9)
注射部位疼痛	2 (3.2)	5 (8.2)
注射部位腫脹	2 (3.2)	7 (11.5)
注入部位疼痛	1 (1.6)	4 (6.6)
無力症	0	4 (6.6)
胃腸障害	19 (30.2)	18 (29.5)
悪心	6 (9.5)	4 (6.6)
嘔吐	5 (7.9)	9 (14.8)
腹痛	4 (6.3)	4 (6.6)
上腹部痛	3 (4.8)	2 (3.3)
消化不良	3 (4.8)	0
下痢	2 (3.2)	7 (11.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (19.0)	9 (14.8)
咳嗽	6 (9.5)	1 (1.6)
口腔咽頭痛	3 (4.8)	3 (4.9)
鼻漏	3 (4.8)	2 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	12 (19.0)	10 (16.4)
ざ瘡	0	4 (6.6)
神経系障害	10 (15.9)	14 (23.0)
頭痛	8 (12.7)	11 (18.0)
浮動性めまい	0	6 (9.8)
臨床検査	8 (12.7)	11 (18.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (4.8)	2 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	8 (12.7)	9 (14.8)
筋痙縮	0	3 (4.9)
腎および尿路障害	8 (12.7)	12 (19.7)
急性腎障害	4 (6.3)	2 (3.3)
蛋白尿	0	4 (6.6)
傷害、中毒および処置合併症	7 (11.1)	7 (11.5)
挫傷	4 (6.3)	1 (1.6)
血管障害	7 (11.1)	5 (8.2)
高血圧	4 (6.3)	5 (8.2)
血液およびリンパ系障害	5 (7.9)	7 (11.5)
貧血	0	4 (6.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE= treatment emergent adverse event
注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.38.1

日本人被験者 3 例で無作為化投与期間に認められた TEAE は、ペグセタコプラン群 1 例では発熱、悪心、視力障害及び筋肉痛、プラセボ群 2 例では 1 例が皮膚乾燥及び上咽頭炎、もう 1 例

が穿刺部位疼痛、インフルエンザ及び上咽頭炎であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1］。

2.7.6.2.2.7.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

2.7.6.2.2.7.2.3.1 無作為化投与期間

無作為化投与期間にいずれかの投与群で 3 例以上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）を表 2.7.6.2-14 に示す。

よくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は発熱［ペグセタコプラン群 4 例（6.3%）及びプラセボ群 0 例］、注射部位疼痛［ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 5 例（8.2%）］及び注射部位腫脹［ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 4 例（6.6%）］であった。

表 2.7.6.2-14 無作為化投与期間にいずれかの投与群で 3 例以上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）

SOC PT	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
	例数 (%) 件数	
治験薬と関連ありと判断された TEAE	27 (42.9) 128	26 (42.6) 134
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (31.7)	13 (21.3)
発熱	4 (6.3)	0
注射部位そう痒感	3 (4.8)	1 (1.6)
注射部位疼痛	2 (3.2)	5 (8.2)
注射部位腫脹	2 (3.2)	4 (6.6)
注入部位疼痛	0	3 (4.9)
神経系障害	3 (4.8)	4 (6.6)
頭痛	3 (4.8)	3 (4.9)

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

注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。治験薬と関連ありと判断された TEAE は治験薬との因果関係が「Definitely Related」及び「Possibly Related」と判断された TEAE と定義し、因果関係が未記載及び不明の場合も「関連あり」として取り扱った。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.40.1

日本人被験者 3 例で無作為化投与期間に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、ペグセタコプラン群 1 例では発熱、悪心及び筋肉痛、プラセボ群 2 例では 1 例の穿刺部位疼痛であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.5］。

2.7.6.2.2.7.2.4 注入手技と関連ありと判断された有害事象

2.7.6.2.2.7.2.4.1 無作為化投与期間

無作為化投与期間にいずれかの投与群で 2 例以上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）を表 2.7.6.2-15 に示す。

よくみられた注入手技と関連ありと判断された TEAE（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は注入部位紅斑［ペグセタコプラン群 4 例（6.3%）及びプラセボ群 1 例（1.6%)］、注射部位腫脹［ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 7 例（11.5%)］、注射部位疼痛［ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 5 例（8.2%)］及び注入部位疼痛［ペグセタコプラン群 1 例（1.6%）及びプラセボ群 4 例（6.6%)］であった。

表 2.7.6.2-15 無作為化投与期間にいずれかの投与群で 2 例以上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）

SOC PT	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
	例数 (%) 件数	
注入手技と関連ありと判断された TEAE	21 (33.3) 110	20 (32.8) 130
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (28.6)	20 (32.8)
注入部位紅斑	4 (6.3)	1 (1.6)
注射部位そう痒感	3 (4.8)	1 (1.6)
注入部位内出血	2 (3.2)	2 (3.3)
注入部位そう痒感	2 (3.2)	0
注射部位紅斑	2 (3.2)	1 (1.6)
注射部位疼痛	2 (3.2)	5 (8.2)
注射部位反応	2 (3.2)	0
注射部位腫脹	2 (3.2)	7 (11.5)
注入部位疼痛	1 (1.6)	4 (6.6)
投与部位疼痛	0	2 (3.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event
注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.41.1

日本人被験者 3 例で無作為化投与期間に認められた注入手技と関連ありと判断された TEAE は、プラセボ群 1 例の穿刺部位疼痛のみであった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.6］。

2.7.6.2.2.7.2.5　重症度別の有害事象

2.7.6.2.2.7.2.5.1　無作為化投与期間

無作為化投与期間に認められた TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

ペグセタコプラン群では 3 例（4.8%）に重度の TEAE が認められ、PT の内訳はインフルエンザ、腎機能障害、急性腎障害、COVID-19 肺炎、呼吸不全及び発熱であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.43.1］。発熱は重篤な TEAE で、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［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2］。その他の重度の TEAE は治験薬との因果関係を「関連なし」、注入手技との関連を「関連なし」と判断された［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1］。

プラセボ群では 4 例（6.6%）に重度の TEAE が認められ、PT の内訳は急性腎障害、下痢、胃潰瘍、嘔吐及び浮腫であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.43.1］。

日本人被験者 3 例の無作為化投与期間に認められた TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重度の TEAE はペグセタコプラン群 1 例の発熱のみであった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1］。

2.7.6.2.2.7.2.6　死亡

2.7.6.2.2.7.2.6.1　無作為化投与期間

無作為化投与期間ではペグセタコプラン群の 1 例が COVID-19 肺炎による呼吸不全のため死亡し、治験担当医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.47.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.4］。死亡に至った TEAE の叙述は 2.7.6.2.4 項に示す。

ペグセタコプラン群で死亡した 1 例は 6[redacted] 歳の白人男性で、既往歴には慢性閉塞性肺疾患及び糖尿病が含まれた。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 195）に COVID-19 肺炎及び呼吸不全と診断され、9 日後［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 204）］に COVID-19 肺炎による呼吸不全のため死亡した。いずれの事象も重症度は重度で、入院又は入院期間の延長を必要とする及び生命を脅かす重篤な TEAE であった。いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。呼吸不全のため治験薬の投与は中止された［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.4］。慢性閉塞性肺疾患及び免疫抑制剤の使用は COVID-19 肺炎の発現及びその後の呼吸不全を引き起こす可能性がある交絡因子と評価された。

日本人被験者 3 例では無作為化投与期間に死亡に至った TEAE は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.4］。

2.7.6.2.2.7.2.7 重篤な有害事象

2.7.6.2.2.7.2.7.1 無作為化投与期間

無作為化投与期間に認められた重篤な TEAE（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-16 に示す。重篤な TEAE の叙述は 2.7.6.2.4 項に示す。

最もよくみられた重篤な TEAE は急性腎障害で、ペグセタコプラン群 1 例（1.6%）及びプラセボ群 2 例（3.3%）に認められた。その他に複数の被験者で認められた重篤な TEAE はなかった。ペグセタコプラン群で認められた発熱（1 例）は治験薬との因果関係を「関連あり」と判断され、その他の重篤な TEAE は「関連なし」と判断された［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2］。

表 2.7.6.2-16 無作為化投与期間に認められた重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
	例数 (%) 件数	
重篤な TEAE	6 (9.5) 9	6 (9.8) 10
感染症および寄生虫症	3 (4.8)	1 (1.6)
COVID-19 肺炎	1 (1.6)	0
インフルエンザ	1 (1.6)	0
肺炎	1 (1.6)	0
ウイルス感染	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	2 (3.2)	4 (6.6)
急性腎障害	1 (1.6)	2 (3.3)
ネフローゼ症候群	1 (1.6)	0
蛋白尿	0	1 (1.6)
尿細管間質性腎炎	0	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)	0
発熱	1 (1.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	0
呼吸不全	1 (1.6)	0
血管障害	1 (1.6)	0
高血圧	1 (1.6)	0
胃腸障害	0	1 (1.6)
嘔吐	0	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.6)
妊娠時の母体の曝露	0	1 (1.6)
臨床検査	0	1 (1.6)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.6)

SOC PT	ペグセタコプラン群 (N=63)	プラセボ群 (N=61)
	例数 (%) 件数	
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (1.6)
自然流産	0	1 (1.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event
注：TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.42.1

日本人被験者 3 例で無作為化投与期間に認められた重篤な TEAE は、ペグセタコプラン群 1 例の発熱のみで、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2］。

2.7.6.2.2.7.2.8 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

2.7.6.2.2.7.2.8.1 無作為化投与期間

治験薬の投与中断に至った TEAE はペグセタコプラン群 8 例（12.7%）及びプラセボ群 12 例（19.7%）に認められた。よくみられた治験薬の投与中断に至った TEAE は上気道感染［ペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 1 例（1.6%)］及び COVID-19［ペグセタコプラン群 1 例（1.6%）及びプラセボ群 2 例（3.3%)］であった。SOC「感染症および寄生虫症」に該当する治験薬の投与中断に至った TEAE の発現割合はペグセタコプラン群（6.3%）と比較してプラセボ群（14.8%）で高かった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.45.1］。

治験薬の投与中止に至った TEAE はペグセタコプラン群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 2 例（3.3%）に認められた。ペグセタコプラン群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は呼吸不全（COVID-19 肺炎による呼吸不全のため死亡）及び注入部位反応（非重篤な TEAE）であった。呼吸不全は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。注入部位反応は治験薬との因果関係を「関連あり」、注入手技との関連を「関連あり」と判断された。プラセボ群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は妊娠時の母体の曝露（重篤な TEAE、治験薬との因果関係は「関連なし」）及び急性腎障害（重篤な TEAE、治験薬との因果関係は「関連なし」）であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.44.1、Listing 16.2.7.3］。

試験中止に至った TEAE はペグセタコプラン群 1 例（1.6%）及びプラセボ群 1 例（1.6%）に認められた。ペグセタコプラン群で認められた試験中止に至った TEAE は呼吸不全（COVID-19 肺炎による呼吸不全のため死亡）で、プラセボ群で認められた試験中止に至った TEAE は妊娠時の母体の曝露［26 週 CSR データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の PT は妊娠で、妊娠は有害事象ではないが、結論がでるまで追跡調査して転帰を判定する必要があり、直ちに報告すべき事象とみなされる］であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.46.1、Listing 16.2.7.3］。

日本人被験者 3 例では無作為化投与期間に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。治験薬の投与中断に至った TEAE は、ペグセタコプラン群 1 例の筋肉痛のみであった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1］。

2.7.6.2.2.7.2.9 特に注目すべき有害事象

2.7.6.2.2.7.2.9.1 無作為化投与期間

無作為化投与期間では治験実施計画書で定義した特に注目すべき有害事象の発現例数は少なく、特に注目すべき有害事象の分類は、血小板減少症がプラセボ群 1 例（1.6%）、重度の感染症がペグセタコプラン群 2 例（3.2%）、肺臓炎を含む過敏症がペグセタコプラン群 8 例（12.7%）及びプラセボ群 5 例（8.2%）、並びに重度の急性腎障害がペグセタコプラン群 1 例（1.6%）及びプラセボ群 1 例（1.6%）であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 26）Table 67］。

日本人被験者 3 例で無作為化投与期間に認められた特に注目すべき有害事象は、プラセボ群 2 例では 1 例が上咽頭炎、もう 1 例がインフルエンザ及び上咽頭炎であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.10］。

2.7.6.2.2.7.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.2.2.7.3.1 臨床検査値

2.7.6.2.2.7.3.1.1 無作為化投与期間

臨床検査の結果は C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者で予想される結果と一致しており、臨床検査パラメータの変化はペグセタコプランが腎機能を改善するという有効性の結果と一致していた。臨床検査の評価に予期しない安全性の問題を示唆する明らかな臨床的に重要な傾向は認められなかった。

日本人被験者 3 例では臨床検査パラメータに重要な傾向は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.8.1.1、Listing 16.2.8.2.1、Listing 16.2.8.3、Listing 16.2.8.5.3］。血液学的検査及び血液生化学検査でいくつかの検査項目に臨床的に意味がある可能性のある測定値が認められたが、関連する有害事象は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.1.2、Listing 16.2.8.2.2］。

2.7.6.2.2.7.3.2 バイタルサイン

2.7.6.2.2.7.3.2.1 無作為化投与期間

バイタルサインの変化量は全体的に小さく、投与群間で同程度であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.52.1］。バイタルサインに意味のある傾向及び関連は認められなかった。

日本人被験者 3 例ではバイタルサインに意味のある傾向は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.9.1］。

2.7.6.2.2.7.3.3 心電図

2.7.6.2.2.7.3.3.1 無作為化投与期間

心電図の変化量は全体的に小さく、投与群間で同程度であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.53.1］。心電図パラメータに意味のある傾向及び関連は認められなかった。

日本人被験者 3 例では心電図パラメータに意味のある傾向は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.10.1］。

2.7.6.2.2.8 結論

本試験では C3G／一次性 IC-MPGN を有する患者にペグセタコプランを投与した結果、C3G／一次性 IC-MPGN の治療について良好なベネフィット・リスクプロファイルが確認された。ペグセタコプランの投与による効果は統計学的に有意、かつ臨床的に意義があるタンパク尿（uPCR）の減少で確認され、多くの被験者が腎臓複合評価項目の達成基準、及びベースラインからタンパク尿（uPCR）の 50%以上の減少を達成した。重要なこととして、主要解析の結果は全ての部分集団の結果でも一貫して認められた。さらに、腎生検でベースラインから C3c 染色が減少した被験者の割合及びベースラインと比較した eGFR の安定又は改善の評価項目で顕著な改善が認められた。

全体的に、本試験の安全性データにより C3G／一次性 IC-MPGN を有する患者に対するペグセタコプランの良好な安全性プロファイルが示された。

2.7.6.2.3 52 週の結果の要約

2.7.6.2.3.1 被験者の内訳

2.7.6.2.3.1.1 非盲検投与期間

非盲検投与期間の被験者の内訳及び主な中止理由（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-17 に示す。

合計 118 例（95.2%）が非盲検投与期間で治験薬の投与を受けた［継続群 61 例（96.8%）及び切替群 57 例（93.4%）］。合計 114 例（91.9%）が治験薬の投与を完了し［継続群 59 例（93.7%）及び切替群 55 例（90.2%）］、4 例（3.2%）が非盲検投与期間に治験薬の投与を中止した［継続群 2 例（3.2%）及び切替群 2 例（3.3%）］。本試験の非盲検投与期間では全ての被験者がペグセタコプランを投与された。

表 2.7.6.2-17 非盲検投与期間の被験者の内訳及び主な中止理由（ITT 解析対象集団）

	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)	合計 (N=124)
	例数 (%)		
治験薬を投与した被験者	61 (96.8)	57 (93.4)	118 (95.2)
治験薬の投与を完了した被験者	59 (93.7)	55 (90.2)	114 (91.9)
治験薬の投与を中止した被験者	2 (3.2)	2 (3.3)	4 (3.2)
有害事象	2 (3.2)	2 (3.3)	4 (3.2)

ITT = intent-to-treat
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.2.1a

日本人被験者 3 例のうち、無作為化投与期間にペグセタコプランを投与した 1 例はペグセタコプランを継続投与し（継続群）、プラセボを投与した 2 例はペグセタコプランの投与に切替えた（切替群）。いずれの被験者も非盲検投与期間の治験薬の投与を完了した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.1.2a］。

2.7.6.2.3.1.2 全試験期間

全試験期間の被験者の内訳及び主な中止理由（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-18 に示す。

合計 114 例（91.9%）が治験薬の投与を完了した。治験薬の投与を完了した被験者数は継続群 59 例（93.7%）及び切替群 55 例（90.2%）で、投与群間で同程度であった。合計 10 例（8.1%）が治験薬の投与を中止した［継続群 4 例（6.3%）及び切替群 6 例（9.8%）］。治験薬の投与の中止理由は有害事象［継続群 4 例（6.3%）及び切替群 3 例（4.9%）］、同意撤回［継続群 0 例及び切替群 1 例（1.6%）］、妊娠［継続群 0 例及び切替群 1 例（1.6%）］及び投与不遵守［継続群 0 例及び切替群 1 例（1.6%）］であった。

表 2.7.6.2-18 全試験期間の被験者の内訳及び主な中止理由（ITT 解析対象集団）

	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)	合計 (N=124)
	例数 (%)		
治験薬を投与した被験者	63 (100)	61 (100)	124 (100)
治験薬の投与を完了した被験者	59 (93.7)	55 (90.2)	114 (91.9)
治験薬の投与を中止した被験者	4 (6.3)	6 (9.8)	10 (8.1)
有害事象	4 (6.3)	3 (4.9)	7 (5.6)
同意撤回	0	1 (1.6)	1 (0.8)
妊娠	0	1 (1.6)	1 (0.8)
投与不遵守	0	1 (1.6)	1 (0.8)
試験を完了した被験者	59 (93.7)	55 (90.2)	114 (91.9)
試験を中止した被験者	4 (6.3)	6 (9.8)	10 (8.1)
追跡不能	0	1 (1.6)	1 (0.8)
同意撤回	0	3 (4.9)	3 (2.4)

	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)	合計 (N=124)
	例数 (%)		
治験担当医師／メディカルモニターの判断	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (3.2)
妊娠	0	1 (1.6)	1 (0.8)
死亡	1 (1.6)	0	1 (0.8)

ITT = intent-to-treat
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.2.1a

日本人被験者 3 例（継続群 1 例及び切替群 2 例）は、いずれも無作為化投与期間及び非盲検投与期間の治験薬の投与を完了した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.1.2、Listing 16.2.1.2a］。

2.7.6.2.3.2 有効性

2.7.6.2.3.2.1 探索的評価項目

2.7.6.2.3.2.1.1 ベースラインと比較した Week 52 の尿中タンパク／クレアチニン比の対数変換比

ベースラインと比較した Week 52 の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-19 に、ベースラインと比較した uPCR の幾何平均値の比（95%信頼区間）（ITT 解析対象集団）を図 2.7.6.2-8 に示す。

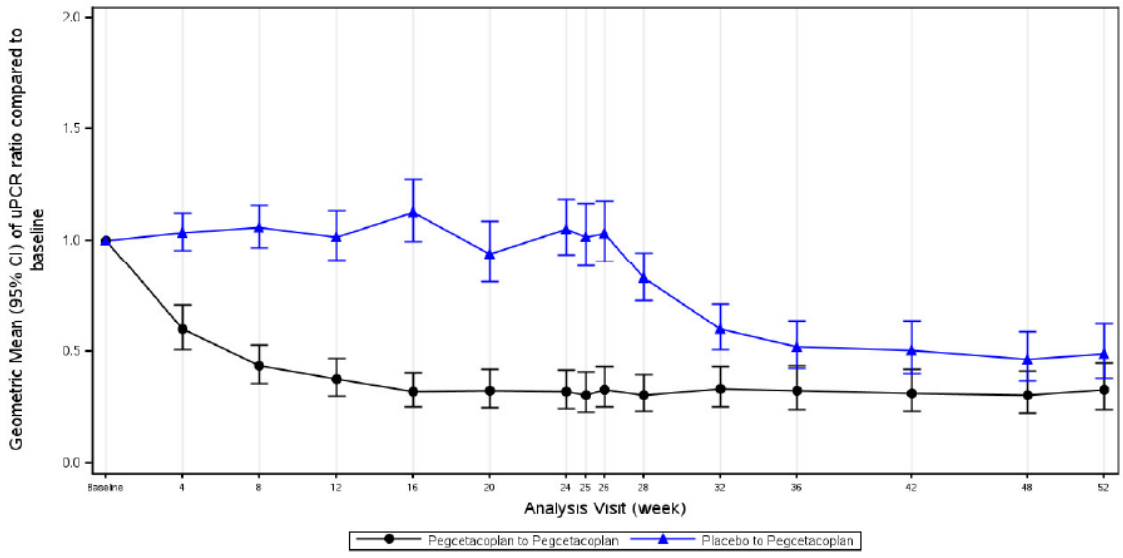
ベースラインと比較した Week 52 の uPCR の対数変換比の幾何平均値（95%信頼区間）は、継続群が 0.328（0.242～0.446）、切替群が 0.487（0.379～0.625）であった。ベースラインと比較して Week 52 では継続群で 67.2%、切替群で 51.3%の uPCR の顕著な減少が認められた。また、いずれの投与群もペグセタコプランの投与開始後の最初の評価時に uPCR の顕著な減少が認められた。

表 2.7.6.2-19 ベースラインと比較した Week 52 の uPCR の対数変換比（ITT 解析対象集団）

Week	パラメータ	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)
Week 52	推定／比較 [a]		
	LS 平均値 (SE)	−1.114 (0.1540)	−0.719 (0.1262)
	LS 平均値の 95% CI	(−1.419–−0.809)	(−0.969–−0.469)
	LS 平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	−0.394 (−0.787–−0.001)	
	P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.0495	
	幾何平均値 (95% CI) [b]	0.328 (0.242–0.446)	0.487 (0.379–0.625)
	幾何平均値の比 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ) [b]	0.674 (0.455–0.999)	

CI = confidence interval; ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio
a)　投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 52 の uPCR の対数変換比を解析した。無作為に発生する欠測を前提に仮想ストラテジーとして MMRM を用いることで ICEs 後のデータの欠測値を補完した。
b)　幾何平均値及び幾何平均値の比は指数化した LS 平均値及び LS 平均値の差で推定した。
注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.14.1.3a

図 2.7.6.2-8　ベースラインと比較した uPCR の幾何平均値の比（95%信頼区間）（ITT 解析対象集団）



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

日本人被験者 3 例のベースラインと比較した Week 52 の uPCR の変化率は、継続群 1 例が−16.012%で減少し、切替群 2 例では 1 例が−31.441%、もう 1 例が−5.473%でいずれも減少した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.6.1a］。

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

Week 52 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-20 に示す。

Week 52 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合は継続群 38.10%及び切替群 36.07%であった。

表 2.7.6.2-20 Week 52 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合（ITT 解析対象集団）

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

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

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

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.15.1.1a

日本人被験者 3 例は、いずれも Week 52 に腎臓複合評価項目の達成基準を満たさなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.6.3a］。

2.7.6.2.3.2.1.3 尿中タンパク／クレアチニン比がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合

Week 52 に uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-21 に示す。

Week 52 に uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は継続群 50.79%及び切替群 40.98%であった。

表 2.7.6.2-21 Week 52 に uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

パラメータ	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)
uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者, 例数 (%)	32 (50.79)	25 (40.98)

ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio
注：ベースラインの uPCR はスクリーニング開始から Day 1 までに採取した 9 回の早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 6 回の検体から得られた uPCR の平均を算出した。複合ストラテジーが用いられ、ICEs の発生時又は発生後の uPCR 反応は非レスポンダーとみなした。ICEs 以外の理由で Week 52 の uPCR が欠測している被験者は非レスポンダーとみなした。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.16.1.1a

日本人被験者 3 例は、いずれも Week 52 の uPCR がベースラインから 50%以上減少しなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.6.1a］。

2.7.6.2.3.2.1.4 推算糸球体濾過量のベースラインからの変化量

ベースラインと比較した Week 52 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.2-22 に、Week 52 までの eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）を図 2.7.6.2-9 に示す。

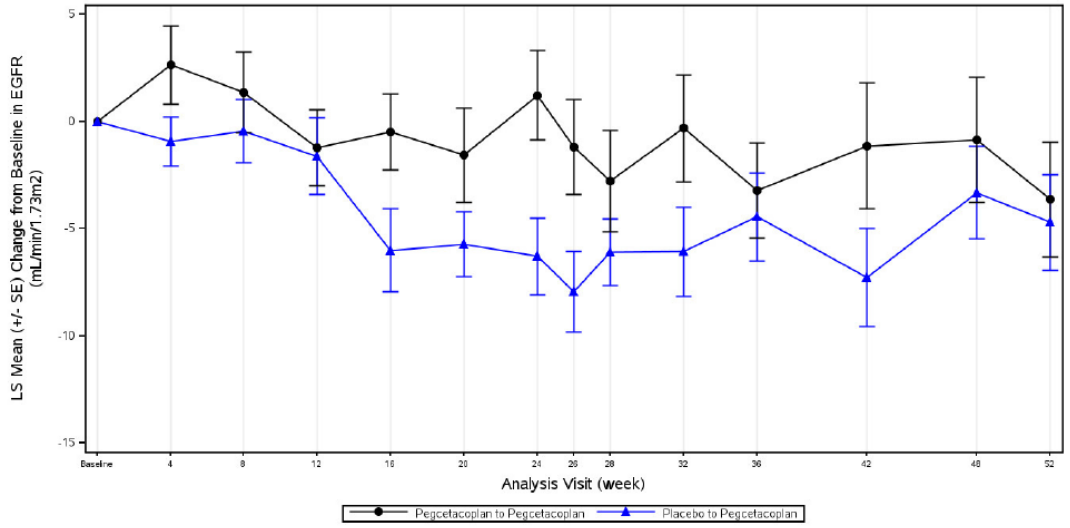
ベースラインと比較した Week 52 の eGFR の変化量（LS 平均値）は継続群 −3.651 mL/min/1.73 m^2 及び切替群−4.720 mL/min/1.73 m^2 であった。ペグセタコプランの投与後の eGFR は安定しており、試験期間を通じて持続した。

表 2.7.6.2-22 ベースラインと比較した Week 52 の eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）

Week	パラメータ	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)
	モデルに含まれる被験者数	62 (98.41%)	61 (100%)
Week 52	推定／比較		
	LS 平均値 (SE)	−3.651 (2.6640)	−4.720 (2.2291)
	LS 平均値の 95% CI	(−8.927–1.625)	(−9.134–−0.305)
	LS 平均値の差 (95% CI) (ペグセタコプラン対プラセボ)	1.069 (−5.801–7.939)	
	割合の差 (ペグセタコプラン対プラセボ)	−22.6	
	P 値 (ペグセタコプラン対プラセボ)	0.7586	

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

図 2.7.6.2-9 Week 52 までの eGFR の変化量（ITT 解析対象集団）



eGFR = estimated glomerular filtration rate; ICEs = intercurrent events; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed effect model for repeated measures; SE = standard error
注：ベースラインの eGFR は治験薬の初回投与前に評価された欠測のない最終の測定値を用いて算出した。投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、並びにベースラインの eGFR の連続固定共変量を含む MMRM でベースラインと比較した Week 52 の eGFR の変化量（平均値）を解析した。無作為に発生する欠測を前提に仮想ストラテジーとして MMRM を用いることで ICEs 後のデータの欠測値を補完した。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Figure 14.2.4.2a

日本人被験者 3 例のベースラインと比較した Week 52 の eGFR の変化量は、継続群 1 例が 29 mL/min/1.73 m^2 で上昇し、切替群 2 例では 1 例が 22 mL/min/1.73 m^2 で上昇し、もう 1 例が −10 mL/min/1.73 m^2 で低下した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.6.2a］。

2.7.6.2.3.3 薬物動態

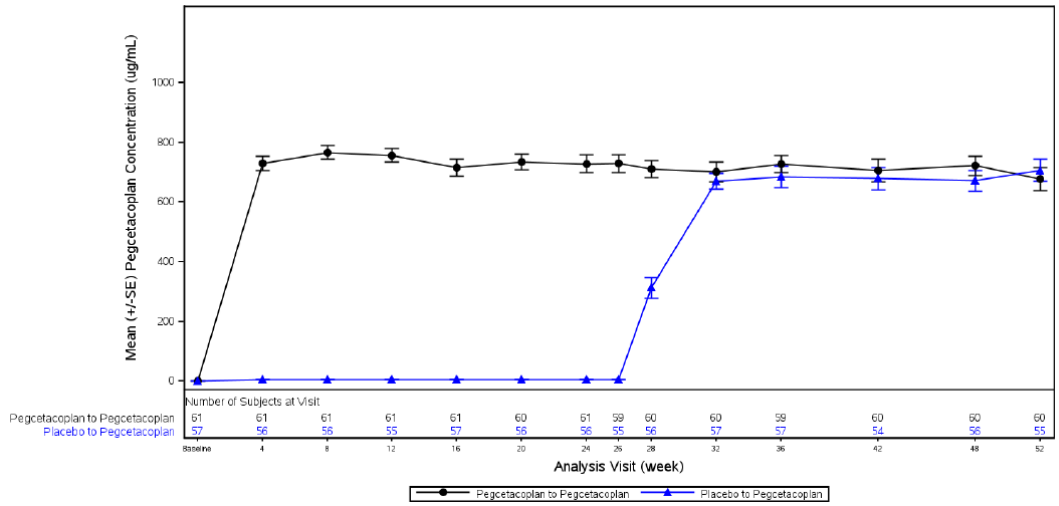
全試験期間の血清中ペグセタコプラン濃度の時間推移（平均値±SE）（PK 解析対象集団）を図 2.7.6.2-10 に示す。

血清中ペグセタコプラン濃度はペグセタコプランの投与後の 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（SD）は、継続群の Week 28 から Week 52 までが 676.9（303.28）～726.6（221.87）µg/mL の範囲で、切替群の Week 32 から Week 52 までが 670.1（201.56）～706.3（272.05）µg/mL の範囲であり、定常状態の血清中ペグセタコプラン濃度は一定であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.54.1a］。

全試験期間（52 週間）の PK データは無作為化投与期間（26 週間）と一致しており、ペグセタコプランの治療濃度が Week 52 まで維持されたことが示された。

図 2.7.6.2-10　全試験期間の血清中ペグセタコプラン濃度－時間推移（平均値±SE）（PK 解析対象集団）



PK = pharmacokinetic; SE = standard error
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Figure 14.2.9.1a

日本人被験者 3 例のうち、継続群 1 例の血清中ペグセタコプラン濃度は無作為化投与期間の Week 4 で 558 µg/mL に上昇した。Week 12 は 635 µg/mL で最も高く、Week 26 は 160 µg/mL であった。また、非盲検投与期間の Week 52 では 66.8 µg/mL であった。切替群 2 例は非盲検投与期間でペグセタコプラン投与に切替え、1 例の血清中ペグセタコプラン濃度は Week 28 で 444 µg/mL に上昇し、Week 52 も 444 µg/mL であった。もう 1 例の血清中ペグセタコプラン濃度は Week 28 で 207 µg/mL に上昇し、Week 52 で 477 µg/mL に上昇した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.12.1a］。

2.7.6.2.3.4　薬力学

全試験期間の C3、sC5b-9 及び AH50 のベースラインからの変化量－時間推移（平均値±SE）（PD 解析対象集団）を図 2.7.6.2-11、図 2.7.6.2-12 及び図 2.7.6.2-13 に示す。

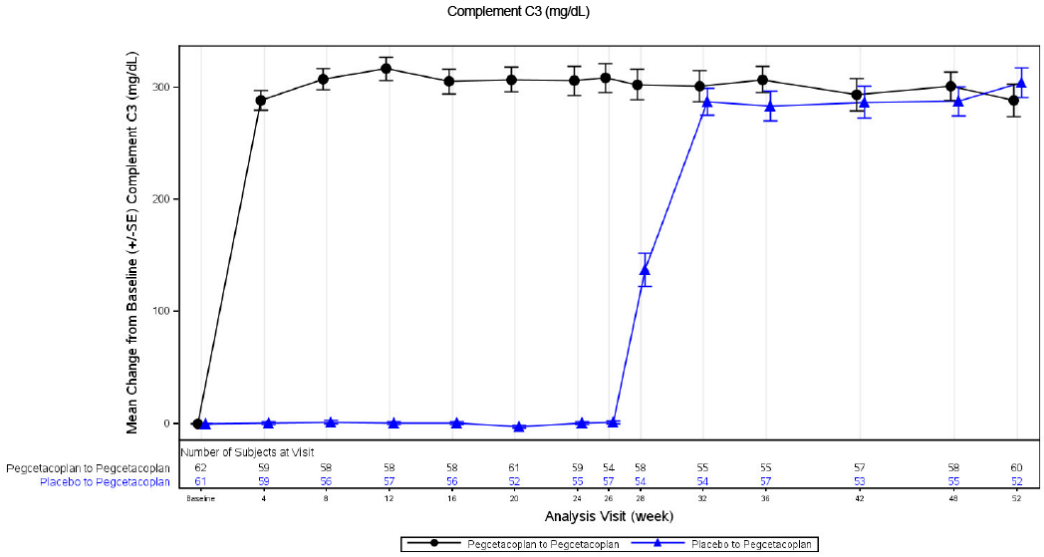
ペグセタコプランの投与の結果、いずれの投与群も C3 は約 6 倍の上昇、sC5b-9 は約 3 倍の低下が認められ、無作為化投与期間のペグセタコプラン群に関する過去に報告されたデータと一致していた。

ペグセタコプランの初回投与後の最初の測定時に C3 の上昇、並びに sC5b-9 及び AH50 の低下が認められ、これはペグセタコプランの補体阻害が速やかに起こったことを示している。

非盲検投与期間の継続群及び切替群の PD バイオマーカーの変化量は同程度であった。

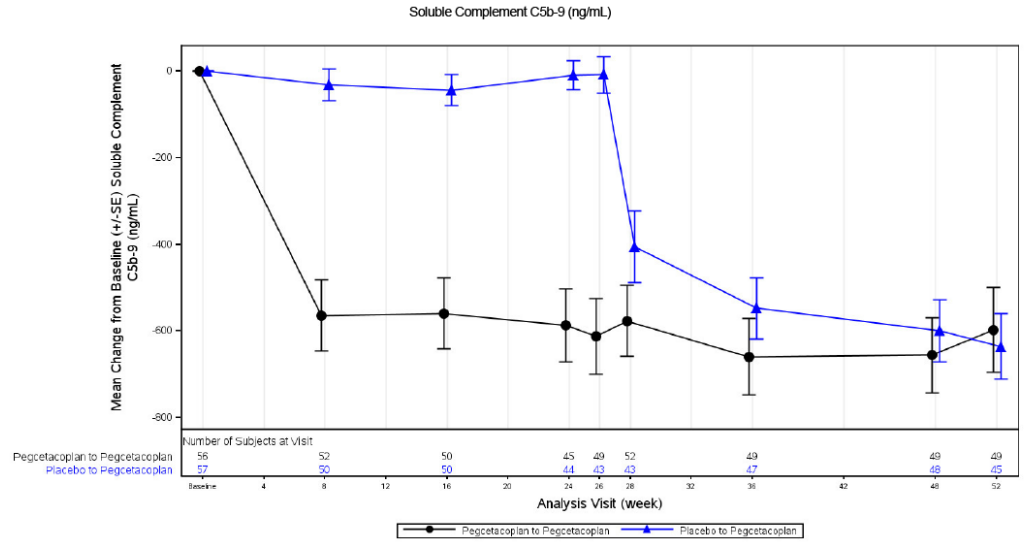
全試験期間（52 週間）の PD データは無作為化投与期間（26 週間）と一致しており、ペグセタコプランの PD に対する効果が Week 52 まで維持されたことが示された。

図 2.7.6.2-11　全試験期間の 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）



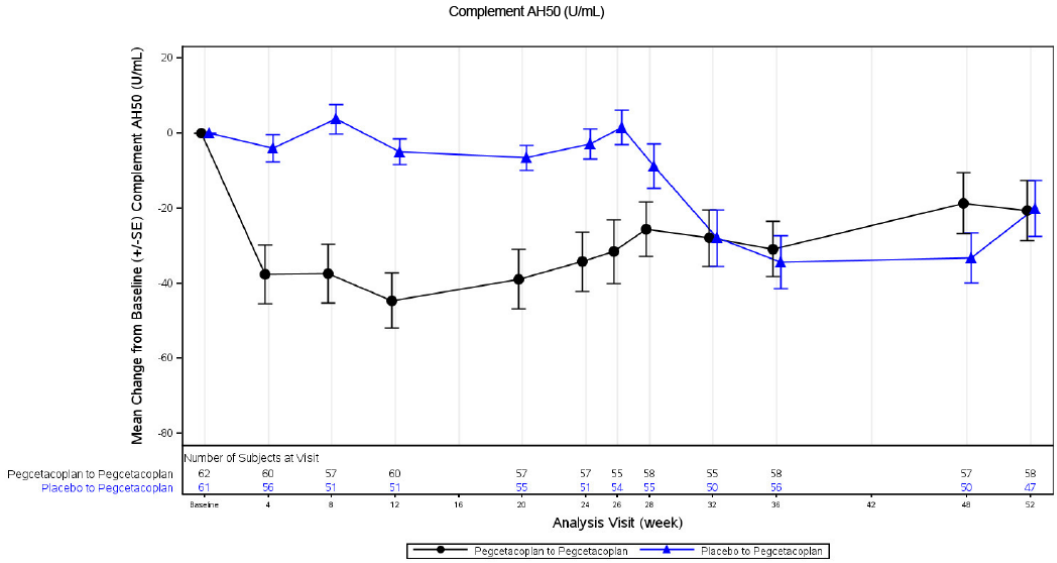
PD = pharmacodynamic; SE = standard error
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Figure 14.2.12.2a

図 2.7.6.2-12　全試験期間の sC5b-9 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; sC5b-9 = soluble C5b9 complex; SE = standard error
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Figure 14.2.12.2a

図 2.7.6.2-13　全試験期間の AH50 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）



AH50 = alternative complement pathway hemolytic activity; PD = pharmacodynamic; SE = standard error
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Figure 14.2.12.2a

日本人被験者 3 例のうち、継続群 1 例では無作為化投与期間に PD バイオマーカーの変化が認められた（AH50 は Week 8 で 0 U/mL に低下、C3 は Week 4 で 310 mg/dL に上昇、sC5b-9 は Week 8 で 319 ng/mL に低下）。また、非盲検投与期間の Week 52 では AH50、C3 及び sC5b-9 はそれぞれ 17 U/mL、60 mg/dL 及び 569 ng/mL であった。切替群 2 例は非盲検投与期間でペグセタコプラン投与に切替え、1 例の C3 は Week 28 で 170 mg/dL に上昇し、Week 52 では 240 mg/dL であった。sC5b-9 は Week 28 に 776 ng/mL に低下し、Week 52 では 1043 ng/mL であった。もう 1 例の C3 は Week 28 で 160 mg/dL に上昇し、Week 52 では 210 mg/dL であった。sC5b-9 は Week 36 に 725 ng/mL に低下し、Week 52 では 652 ng/mL であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.13.1a］。

2.7.6.2.3.5　免疫原性

全試験期間の抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現率は 29.3%、抗 PEG 抗体の発現率は 26.8%であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.56.1a、Table 14.1.57.1a］。

全試験期間の抗ペグセタコプランペプチド中和抗体は、抗ペグセタコプランペプチド抗体を発現した被験者のうち、8 例（全体の 6.5%）のみに認められた［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.56.1a］。

非盲検投与期間の継続群及び切替群の抗ペグセタコプランペプチド抗体及び抗 PEG 抗体の発現率は同程度であった。

全試験期間の抗ペグセタコプランペプチド抗体、抗ペグセタコプランペプチド中和抗体及び抗PEG 抗体の発現率は無作為化投与期間（26 週間）と同程度で、中和抗体を含む ADA の発現はペグセタコプランの PK、PD、安全性及び有効性プロファイルに明らかな影響はなかった。

日本人被験者 3 例のうち、抗ペグセタコプランペプチド抗体は継続群 1 例の無作為化投与期間（Week 16 及び Week 24）に認められたが、非盲検投与期間（Week 52）には認められなかった。抗 PEG 抗体は継続群 1 例の無作為化投与期間（Week 4、Week 16 及び Week 24）及び非盲検投与期間（Week 36 及び Week 52）に認められ、切替群 2 例のうち 1 例の無作為化投与期間（Week 16 及び Week 24）及び非盲検投与期間（Week 36 及び Week 52）に認められた［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.14.1a、Listing 16.2.14.2a］。

2.7.6.2.3.6 安全性

2.7.6.2.3.6.1 曝露状況

2.7.6.2.3.6.1.1 非盲検投与期間

非盲検投与期間の治験薬の曝露状況（非盲検投与期間解析対象集団）を表 2.7.6.2-23 に示す。

非盲検投与期間では合計 118 例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。61 例は無作為化投与期間のペグセタコプラン群から継続してペグセタコプランの投与を受け、57 例は無作為化投与期間のプラセボ群からペグセタコプランの投与に切替えた。治験薬の投与期間の平均値は継続群が 173.4 日（範囲：115～207 日）、切替群が 169.0 日（範囲：23～228 日）で、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.2-23 非盲検投与期間の治験薬の曝露状況（非盲検投与期間解析対象集団）

	統計量	継続群 (N=61)	切替群 (N=57)	合計 (N=118)
総投与量 (mg) [a]	例数	61	57	118
	平均値 (SD)	52068.4 (6036.10)	51522.6 (8512.67)	51804.8 (7310.52)
	中央値	52920.0	52920.0	52920.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	51840.0, 56160.0	51840.0, 56160.0	51840.0, 56160.0
	最小値, 最大値	30240, 56160	5400, 56160	5400, 56160
投与期間 (日) [a,b]	例数	61	57	118
	平均値 (SD)	173.4 (16.91)	169.0 (33.24)	171.3 (26.08)
	中央値	179.0	176.0	176.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	165.0, 186.0	165.0, 182.0	165.0, 183.0
	最小値, 最大値	115, 207	23, 228	23, 228

	統計量	継続群 (N=61)	切替群 (N=57)	合計 (N=118)
少なくとも 1 回投与した被験者	例数 (%)	61 (100)	57 (100)	118 (100)
少なくとも 1 回投与を忘れた被験者	例数 (%)	8 (13.1)	11 (19.3)	19 (16.1)
1 回以上投与が不完全だった被験者	例数 (%)	2 (3.3)	2 (3.5)	4 (3.4)
少なくとも 1 回投与が中断された被験者	例数 (%)	6 (9.8)	2 (3.5)	8 (6.8)

SD = standard deviation
a) 切替群の被験者の総投与量と投与期間には、無作為化投与期間にプラセボを投与された期間と非盲検投与期間にペグセタコプランを投与された期間が含まれる。
b) 投与期間 (日) = (最終投与日−初回投与日+ 1)
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.12.1a

日本人被験者 3 例の非盲検投与期間の治験薬の投与期間は、継続群 1 例が 188 日、切替群 2 例では 1 例が 186 日で、もう 1 例が 172 日であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52） Listing 16.2.5.2a］。

2.7.6.2.3.6.1.2 全試験期間

全試験期間の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-24 に示す。

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

表 2.7.6.2-24 全試験期間の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	統計量	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)	合計 (N=124)
総投与量 (mg) [a]	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	105031.7 (18343.55)	48144.1 (15264.40)	77046.7 (33146.43)
	中央値	112320.0	51840.0	56160.0
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	109080.0, 112320.0	50760.0, 56160.0	51840.0, 112320.0
	最小値, 最大値	648, 112320	0, 56160	0, 112320
投与期間 (日) [a,b]	例数	63	61	124
	平均値 (SD)	352.8 (51.75)	340.4 (67.74)	346.7 (60.22)
	中央値	362.0	361.0	361.5
	第 1 四分位数, 第 3 四分位数	358.0, 368.0	354.0, 365.0	356.5, 368.0
	最小値, 最大値	1, 389	61, 411	1, 411
少なくとも 1 回投与した被験者	例数 (%)	63 (100)	61 (100)	124 (100)

	統計量	継続群 (N=63)	切替群 (N=61)	合計 (N=124)
少なくとも 1 回投与を忘れた被験者	例数 (%)	17 (27.0)	24 (39.3)	41 (33.1)
1 回以上投与が不完全だった被験者	例数 (%)	3 (4.8)	10 (16.4)	13 (10.5)
少なくとも 1 回投与が中断された被験者	例数 (%)	16 (25.4)	11 (18.0)	27 (21.8)

SD = standard deviation
a) 切替群の被験者の総投与量と投与期間には、無作為化投与期間にプラセボを投与された期間と非盲検投与期間にペグセタコプランを投与された期間が含まれる。
b) 投与期間 (日) = (最終投与日−初回投与日+ 1)
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.5.52

2.7.6.2.3.6.2 有害事象

2.7.6.2.3.6.2.1 有害事象発現例数の概要

2.7.6.2.3.6.2.1.1 全試験期間及び非盲検投与期間

全試験期間及び非盲検投与期間の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-25 に示す。

全試験期間全体で 101 例（84.2%）に TEAE が認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 49 例（40.8%）に認められ、注入手技と関連ありと判断された TEAE は 36 例（30.0%）に認められた。重篤な TEAE は 14 例（11.7%）に認められた。注入部位反応に該当する TEAE は 36 例（30.0%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 6 例（5.0%）に認められた。全試験期間全体で死亡は 1 例（0.8%）に認められ、無作為化投与期間のペグセタコプラン群で発現した。非盲検投与期間では死亡は認められなかった。拒絶反応は非盲検投与期間の継続群で 1 例（1.6%）に認められ、移植片機能損失は全試験期間全体で認められなかった。

非盲検投与期間では継続群 47 例（77.0%）及び切替群 42 例（73.7%）に TEAE が認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE は合計 29 例（24.6%）に認められ、注入手技と関連ありと判断された TEAE は合計 18 例（15.3%）に認められた。重篤な TEAE は合計 10 例（8.5%）に認められた。注入部位反応に該当する TEAE は合計 19 例（16.1%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は合計 4 例（3.4%）に認められた。

表 2.7.6.2-25 全試験期間及び非盲検投与期間の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）

	非盲検投与期間			全試験期間
	継続群 (N=61)	切替群 (N=57)	合計 (N=118)	全体 (N=120)
	例数 (%) 件数			
全ての TEAE	47 (77.0) 263	42 (73.7) 331	89 (75.4) 594	101 (84.2) 993
治験薬と関連ありと判断された TEAE	10 (16.4) 65	19 (33.3) 183	29 (24.6) 248	49 (40.8) 376
注入手技と関連ありと判断された TEAE	6 (9.8) 51	12 (21.1) 69	18 (15.3) 120	36 (30.0) 230
重篤な TEAE	6 (9.8) 13	4 (7.0) 9	10 (8.5) 22	14 (11.7) 31
重症度別の TEAE				
軽度	25 (41.0)	20 (35.1)	45 (38.1)	44 (36.7)
中等度	19 (31.1)	17 (29.8)	36 (30.5)	47 (39.2)
重度	3 (4.9)	5 (8.8)	8 (6.8)	10 (8.3)
注入部位反応に該当する TEAE	5 (8.2) 49	14 (24.6) 171	19 (16.1) 220	36 (30.0) 325
治験薬の投与中止に至った TEAE	2 (3.3) 2	2 (3.5) 2	4 (3.4) 4	6 (5.0) 6
治験薬の投与中断に至った TEAE	7 (11.5) 10	6 (10.5) 13	13 (11.0) 23	18 (15.0) 37
試験中止に至った TEAE	2 (3.3) 2	1 (1.8) 1	3 (2.5) 3	4 (3.3) 4
死亡に至った TEAE	0	0	0	1 (0.8) 1
拒絶反応	1 (1.6) 1	0	1 (0.8) 1	1 (0.8) 1
移植片機能損失	0	0	0	0

TEAE= treatment emergent adverse event

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

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.37.1a, Table 14.1.47.1a

日本人被験者 3 例（継続群 1 例及び切替群 2 例）では、いずれの被験者も非盲検投与期間に TEAE が認められた［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1a］。治験薬と関連ありと判断された TEAE は切替群 1 例に認められ、注入手技と関連ありと判断された TEAE は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.5a、Listing 16.2.7.6a］。重篤な TEAE は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2a］。注入部位反応に該当する TEAE は切替群 1 例に認められた［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1a］。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.3a、Listing 16.2.7.4a］。

2.7.6.2.3.6.2.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.6.2.3.6.2.2.1 全試験期間及び非盲検投与期間

全試験期間全体及び非盲検投与期間の合計で SOC 及び PT の発現割合が 5%以上の TEAE（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-26 に示す。

全試験期間全体で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（60 例、50.0%）で、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（54 例、45.0%）及び「胃腸障害」（38 例、31.7%）であった。これらの SOC は非盲検投与期間でもよくみられた SOC であった。

全試験期間全体でよくみられた TEAE（発現割合 10%以上）は発熱（20 例、16.7%）、頭痛（17 例、14.2%）、上咽頭炎及び下痢（各 14 例、11.7%）、並びに嘔吐（12 例、10.0%）であった。

非盲検投与期間の合計でよくみられた TEAE（発現割合 5%以上）は下痢（13 例、11.0%）、頭痛（11 例、9.3%）、上咽頭炎及び発熱（各 10 例、8.5%）、嘔吐及び貧血（各 9 例、7.6%）、悪心及び高血圧（各 8 例、6.8%）、並びにそう痒症及び急性腎障害（各 7 例、5.9%）であった。

本試験では、非盲検投与期間中に 2 例が肺炎球菌感染を発現した。いずれも肺炎球菌性肺炎で、1 例は重篤な TEAE であった。いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判断され、治療により消失した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1a］。

表 2.7.6.2-26 全試験期間全体及び非盲検投与期間の合計で SOC 及び PT の発現割合が 5%以上の TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	非盲検投与期間			全試験期間
	継続群 (N=61)	切替群 (N=57)	合計 (N=118)	全体 (N=120)
	例数 (%) 件数			
全ての TEAE	47 (77.0) 263	42 (73.7) 331	89 (75.4) 594	101 (84.2) 993
感染症および寄生虫症	28 (45.9)	16 (28.1)	44 (37.3)	60 (50.0)
上咽頭炎	7 (11.5)	3 (5.3)	10 (8.5)	14 (11.7)
インフルエンザ	4 (6.6)	1 (1.8)	5 (4.2)	11 (9.2)
上気道感染	4 (6.6)	1 (1.8)	5 (4.2)	9 (7.5)
COVID-19	3 (4.9)	1 (1.8)	4 (3.4)	6 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (26.2)	18 (31.6)	34 (28.8)	54 (45.0)
発熱	5 (8.2)	5 (8.8)	10 (8.5)	20 (16.7)
疲労	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (2.5)	6 (5.0)
注射部位腫脹	1 (1.6)	4 (7.0)	5 (4.2)	6 (5.0)
胃腸障害	15 (24.6)	14 (24.6)	29 (24.6)	38 (31.7)
下痢	5 (8.2)	8 (14.0)	13 (11.0)	14 (11.7)
嘔吐	7 (11.5)	2 (3.5)	9 (7.6)	12 (10.0)
悪心	6 (9.8)	2 (3.5)	8 (6.8)	11 (9.2)
腹痛	2 (3.3)	3 (5.3)	5 (4.2)	8 (6.7)

SOC PT	非盲検投与期間			全試験期間
	継続群 (N=61)	切替群 (N=57)	合計 (N=118)	全体 (N=120)
	例数 (%) 件数			
皮膚および皮下組織障害	10 (16.4)	12 (21.1)	22 (18.6)	31 (25.8)
そう痒症	4 (6.6)	3 (5.3)	7 (5.9)	8 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (14.8)	7 (12.3)	16 (13.6)	24 (20.0)
咳嗽	4 (6.6)	1 (1.8)	5 (4.2)	10 (8.3)
口腔咽頭痛	3 (4.9)	2 (3.5)	5 (4.2)	7 (5.8)
代謝および栄養障害	5 (8.2)	7 (12.3)	12 (10.2)	23 (19.2)
神経系障害	10 (16.4)	7 (12.3)	17 (14.4)	22 (18.3)
頭痛	4 (6.6)	7 (12.3)	11 (9.3)	17 (14.2)
腎および尿路障害	11 (18.0)	5 (8.8)	16 (13.6)	21 (17.5)
急性腎障害	4 (6.6)	3 (5.3)	7 (5.9)	10 (8.3)
血管障害	7 (11.5)	5 (8.8)	12 (10.2)	18 (15.0)
高血圧	6 (9.8)	2 (3.5)	8 (6.8)	11 (9.2)
血液およびリンパ系障害	9 (14.8)	5 (8.8)	14 (11.9)	17 (14.2)
貧血	5 (8.2)	4 (7.0)	9 (7.6)	9 (7.5)
臨床検査	4 (6.6)	7 (12.3)	11 (9.3)	17 (14.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (13.1)	3 (5.3)	11 (9.3)	17 (14.2)
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.6)	5 (8.8)	9 (7.6)	14 (11.7)
眼障害	2 (3.3)	3 (5.3)	5 (4.2)	12 (10.0)

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

注：全試験期間全体はペグセタコプランを初回投与してからの全体を示す。TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.38.1a

日本人被験者 3 例で非盲検投与期間に認められた TEAE は、継続群 1 例では上気道感染、悪心及び嘔吐、切替群 2 例では 1 例が注入部位紅斑、注入部位そう痒感、貧血、上咽頭炎、そう痒症、皮膚乾燥及びインフルエンザ、もう 1 例が肺炎球菌性肺炎及びヒトメタニューモウイルス検査であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1a］。

2.7.6.2.3.6.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

2.7.6.2.3.6.2.3.1 全試験期間及び非盲検投与期間

非盲検投与期間にいずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-27 に示す。

全試験期間全体で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は注射部位そう痒感及びそう痒症（各 5 例、4.2%）であった。

非盲検投与期間の合計で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は注入部位腫脹（4 例、3.4%）であった。

表 2.7.6.2-27 非盲検投与期間にいずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	非盲検投与期間			全試験期間
	継続群 (N=61)	切替群 (N=57)	合計 (N=118)	全体 (N=120)
	例数 (%) 件数			
治験薬と関連ありと判断された TEAE	10 (16.4) 65	19 (33.3) 183	29 (24.6) 248	49 (40.8) 376
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.2)	9 (15.8)	14 (11.9)	30 (25.0)
注射部位そう痒感	0	2 (3.5)	2 (1.7)	5 (4.2)
注入部位そう痒感	1 (1.6)	2 (3.5)	3 (2.5)	4 (3.3)
注入部位腫脹	1 (1.6)	3 (5.3)	4 (3.4)	4 (3.3)
注射部位腫脹	1 (1.6)	2 (3.5)	3 (2.5)	4 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	5 (8.8)	7 (5.9)	10 (8.3)
そう痒症	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (2.5)	5 (4.2)
胃腸障害	1 (1.6)	4 (7.0)	5 (4.2)	7 (5.8)
下痢	1 (1.6)	2 (3.5)	3 (2.5)	3 (2.5)

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

注：全試験期間全体はペグセタコプランを初回投与してからの全体を示す。TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。治験薬と関連ありと判断された TEAE は治験薬との因果関係が「Definitely Related」及び「Possibly Related」と判断された TEAE と定義し、因果関係が未記載及び不明の場合も「関連あり」として取り扱った。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.40.1a

日本人被験者 3 例で非盲検投与期間に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、切替群 2 例では 1 例の注入部位紅斑、注入部位そう痒感及びそう痒症であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.5a］。

2.7.6.2.3.6.2.4 注入手技と関連ありと判断された有害事象

2.7.6.2.3.6.2.4.1 全試験期間及び非盲検投与期間

非盲検投与期間にいずれかの投与群で 2 例以上に認められた注入手技と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.2-28 に示す。

全試験期間全体で最もよくみられた注入手技と関連ありと判断された TEAE は注射部位腫脹（6 例、5.0%）であった。

非盲検投与期間の合計で最もよくみられた注入手技と関連ありと判断された TEAE は注射部位腫脹（5 例、4.2%）であった。

表 2.7.6.2-28 非盲検投与期間にいずれかの投与群で 2 例以上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）

SOC PT	非盲検投与期間			全試験期間
	継続群 (N=61)	切替群 (N=57)	合計 (N=118)	全体 (N=120)
	例数 (%) 件数			
注入手技と関連ありと判断された TEAE	6 (9.8) 51	12 (21.1) 69	18 (15.3) 120	36 (30.0) 230
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.6)	10 (17.5)	14 (11.9)	29 (24.2)
注射部位腫脹	1 (1.6)	4 (7.0)	5 (4.2)	6 (5.0)
注射部位紅斑	1 (1.6)	2 (3.5)	3 (2.5)	5 (4.2)
注射部位そう痒感	0	2 (3.5)	2 (1.7)	5 (4.2)
注入部位腫脹	1 (1.6)	3 (5.3)	4 (3.4)	4 (3.3)
注入部位疼痛	0	2 (3.5)	2 (1.7)	3 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	2 (3.5)	4 (3.4)	4 (3.3)
そう痒症	2 (3.3)	0	2 (1.7)	2 (1.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE= treatment emergent adverse event
注：全試験期間全体はペグセタコプランを初回投与してからの全体を示す。TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.41.1a

日本人被験者 3 例では非盲検投与期間に注入手技と関連ありと判断された TEAE は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.6a］。

2.7.6.2.3.6.2.5 重症度別の有害事象

2.7.6.2.3.6.2.5.1 全試験期間及び非盲検投与期間

全試験期間全体に認められた TEAE の重症度は、非盲検投与期間と同様にほとんどが軽度又は中等度であった。

重症度が重度の TEAE は全試験期間全体で 10 例（8.3%）、非盲検投与期間の合計で 8 例（6.8%）に認められた。全試験期間全体で最もよくみられた重度の TEAE は発熱（3 例、2.5%）で、次いで脱水、急性腎障害及び腎機能障害（各 2 例、1.7%）であった。非盲検投与期間の合計で最もよくみられた重度の TEAE は発熱、脱水及び急性腎障害（各 2 例、1.7%）であった。その他に複数の被験者で認められた重度の TEAE はなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.43.1a］。

非盲検投与期間に切替群の 1 例に認められた帯状疱疹性髄膜脳炎は重篤な TEAE で、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［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2a］。その他の重度の TEAE は治験薬との因果

関係を「関連なし」、注入手技との関連を「関連なし」と判断された［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1a］。

日本人被験者 3 例の非盲検投与期間に認められた TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1a］。

2.7.6.2.3.6.2.6 死亡

2.7.6.2.3.6.2.6.1 全試験期間及び非盲検投与期間

本試験では、無作為化投与期間のペグセタコプラン群で 1 例が COVID-19 肺炎による呼吸不全のため死亡し、治験担当医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。非盲検投与期間では死亡は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.47.1a、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.4］。死亡に至った TEAE の叙述は 2.7.6.2.4 項に示す。

2.7.6.2.3.6.2.7 重篤な有害事象

2.7.6.2.3.6.2.7.1 全試験期間及び非盲検投与期間

全試験期間及び非盲検投与期間に認められた重篤な TEAE（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-29 に示す。重篤な TEAE の叙述は 2.7.6.2.4 項に示す。

全試験期間全体で最もよくみられた重篤な TEAE は急性腎障害（3 例、2.5%）であり、このうち 1 例は無作為化投与期間に重篤な TEAE の急性腎障害を発現した［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2a］。次いでよくみられた重篤な TEAE は発熱及び脱水（各 2 例、1.7%）であった。その他に複数の被験者で認められた重篤な TEAE はなかった。

非盲検投与期間の合計で最もよくみられた重篤な TEAE は急性腎障害（3 例、2.5%）及び脱水（2 例、1.7%）であり、このうち 1 例は無作為化投与期間に重篤な TEAE の急性腎障害を発現した。その他に複数の被験者で認められた重篤な TEAE はなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2a］。

無作為化投与期間にペグセタコプラン群の 1 例に認められた発熱は治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2］。非盲検投与期間の切替群の 1 例に認められた帯状疱疹性髄膜脳炎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［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2a］。

表 2.7.6.2-29 全試験期間及び非盲検投与期間に認められた重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	非盲検投与期間			全試験期間
	継続群 (N=61)	切替群 (N=57)	合計 (N=118)	全体 (N=120)
	例数 (%) 件数			
重篤な TEAE	6 (9.8) 13	4 (7.0) 9	10 (8.5) 22	14 (11.7) 31
感染症および寄生虫症	2 (3.3)	3 (5.3)	5 (4.2)	7 (5.8)
胃腸炎	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
帯状疱疹性髄膜脳炎	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
肺炎球菌性肺炎	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
シャント感染	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
ウイルス感染	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腎および尿路障害	3 (4.9)	1 (1.8)	4 (3.4)	4 (3.3)
急性腎障害	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (2.5)	3 (2.5)
末期腎疾患	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
ネフローゼ症候群	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腎不全	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腎機能障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	2 (3.5)	3 (2.5)	3 (2.5)
処置後血腫	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
シャント機能不全	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
シャント血栓症	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
胃腸障害	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)	2 (1.7)
腹痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
下痢	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
嘔吐	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.8)	1 (0.8)	2 (1.7)
発熱	0	1 (1.8)	1 (0.8)	2 (1.7)
代謝および栄養障害	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)	2 (1.7)
脱水	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)	2 (1.7)
血管障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	2 (1.7)
高血圧切迫症	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)

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

注：全試験期間全体はペグセタコプランを初回投与してからの全体を示す。TEAE は治験薬の初回投与後から最終投与 56 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。被験者が複数回 TEAE を発現した場合は例数に 1 例としてカウントし、発現した全ての TEAE は件数にカウントした。有害事象は MedDRA の version 26.0 を用いて SOC 及び PT にコード化した。

Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 52) Table 14.1.42.1a

日本人被験者 3 例では非盲検投与期間に重篤な TEAE は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.2a］。

2.7.6.2.3.6.2.8 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

2.7.6.2.3.6.2.8.1 全試験期間及び非盲検投与期間

全試験期間全体で治験薬の投与中断に至った TEAE は 18 例（15.0%）に認められた。このうち、非盲検投与期間の合計で認められた治験薬の投与中断に至った TEAE は 13 例（11.0%）であった［継続群 7 例（11.5%）及び切替群 6 例（10.5%）］。全体的に、治験薬の投与中断に至った TEAE の発現割合に経時的な上昇は認められなかった。また、無作為化投与期間の合計の発現割合（16.1%）と比較して非盲検投与期間の合計の発現割合（11.0%）に上昇は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.45.1a］。

全試験期間全体で治験薬の投与中止に至った TEAE は 6 例（5.0%）に認められた。このうち、非盲検投与期間の合計で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は 4 例（3.4%）であった［継続群 2 例（3.3%）及び切替群 2 例（3.5%）］［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.44.1a］。非盲検投与期間に切替群の 1 例に認められた帯状疱疹性髄膜脳炎は重篤な TEAE で、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.44.1a、Listing 16.2.7.3a］。

全試験期間全体で試験中止に至った TEAE は 4 例（3.3%）に認められた。このうち、非盲検投与期間の合計で認められた試験中止に至った TEAE は 3 例（2.5%）であった［継続群 2 例（3.3%）及び切替群 1 例（1.8%）］［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 14.1.46.1a］。

日本人被験者 3 例では非盲検投与期間に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。治験薬の投与中断に至った TEAE は、継続群 1 例では上気道感染、切替群 2 例では 1 例の肺炎球菌性肺炎及びヒトメタニューモウイルス検査であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1a］。

2.7.6.2.3.6.2.9 特に注目すべき有害事象

2.7.6.2.3.6.2.9.1 全試験期間及び非盲検投与期間

全試験期間全体で認められた特に注目すべき有害事象の分類は、血小板減少症 1 例（0.8%）、重度の感染症 4 例（3.3%）、肺臓炎を含む過敏症 21 例（17.5%）及び重度の急性腎障害 3 例（2.5%）であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 23］。

非盲検投与期間では治験実施計画書で定義した特に注目すべき有害事象の発現例数は少なく、特に注目すべき有害事象の分類は、合計で血小板減少症 1 例（0.8%）、重度の感染症 3 例（2.5%）、肺臓炎を含む過敏症 12 例（10.2%）及び重度の急性腎障害 2 例（1.7%）であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Table 23］。

日本人被験者 3 例で非盲検投与期間に認められた特に注目すべき有害事象は、継続群 1 例では上気道感染、切替群 2 例では 1 例が上咽頭炎及びインフルエンザ、もう 1 例が肺炎球菌性肺炎であった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.10］。

2.7.6.2.3.6.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.2.3.6.3.1 臨床検査値

臨床検査の結果は C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者で予想される結果と一致しており、臨床検査パラメータの変化はペグセタコプランが腎機能を改善するという有効性の結果と一致していた。

日本人被験者 3 例では全試験期間に臨床検査パラメータに重要な傾向は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.8.1.1a、Listing 16.2.8.2.1a、Listing 16.2.8.3a、Listing 16.2.8.5.3a］。血液学的検査及び血液生化学検査でいくつかの検査項目に臨床的に意味がある可能性のある測定値が認められたが、関連する有害事象は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.7.1a、Listing 16.2.8.1.2a、Listing 16.2.8.2.2a］。

2.7.6.2.3.6.3.2 バイタルサイン

バイタルサインに意味のある傾向及び関連は認められなかった。

日本人被験者 3 例では全試験期間にバイタルサインに意味のある傾向は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.9.1a］。

2.7.6.2.3.6.3.3 心電図

心電図パラメータに意味のある傾向及び関連は認められなかった。

日本人被験者 3 例では全試験期間に心電図パラメータに意味のある傾向は認められなかった［APL2-C3G-310 CSR（Week 52）Listing 16.2.10.1a］。

2.7.6.2.3.7 結論

本試験では C3G／一次性 IC-MPGN を有する患者にペグセタコプランを投与した結果、C3G／一次性 IC-MPGN の治療について良好なベネフィット・リスクプロファイルが確認された。ペグセタコプランの投与による効果は、全試験期間（52 週間；無作為化投与期間及び非盲検投与期間）でペグセタコプランを継続投与した被験者（継続群）では持続的な反応があり、無作為化投与期間（26 週間）にプラセボを投与し、非盲検投与期間（26 週間）にペグセタコプランに切替えた被験者（切替群）ではタンパク尿（uPCR）の減少の再現が可能であった。切替群の結果はペグセタコプランの投与による効果をさらに裏付けた。

全体的に、本試験の安全性データにより C3G／一次性 IC-MPGN を有する患者に対するペグセタコプランの良好な安全性プロファイルが示された。また、ペグセタコプランの新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.4　叙述

死亡の叙述

死亡に至った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
無作為化投与期間の投与群	ペグセタコプラン群
重篤な有害事象（医師記載用語）：叙述記載理由	COVID-19 肺炎（COVID 肺炎）：入院又は入院期間の延長、及び生命を脅かす事象 呼吸不全（COVID 肺炎による呼吸不全）：入院又は入院期間の延長、生命を脅かす事象、治験薬の投与中止に至った事象、試験中止に至った事象、及び死亡に至った事象
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、ドイツ
IC-MPGN の初回診断日	20[redacted] 年 [redacted] 月
スクリーニング時の生検による疾患の確認	IC-MPGN
腎移植日	該当なし／腎移植未実施
IC-MPGN の再発日	該当なし／腎移植未実施
関連する病歴（期間）	タバコ乱用（19[redacted] 年～20[redacted] 年） 肥満（19[redacted] 年～継続中） 難聴（20[redacted] 年～継続中） 慢性膵炎（20[redacted] 年～継続中） 慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年～継続中） 甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～継続中） 高血圧（20[redacted] 年～継続中） 3 型糖尿病（20[redacted] 年～継続中） 慢性腎臓病（20[redacted] 年～継続中） 蛋白尿（20[redacted] 年～継続中） 酒さ（20[redacted] 年～継続中）
関連する併用薬（期間）	aclidinium bromide/formoterol fumarate（20[redacted] 年～継続中） levothyroxine sodium（20[redacted] 年～継続中） hydrochlorothiazide（20[redacted] 年～継続中） valsartan（20[redacted] 年～継続中） doxazosin（20[redacted] 年～継続中） dapagliflozin propanediol monohydrate（20[redacted] 年～継続中） mycophenolate mofetil（20[redacted] 年～継続中） lercanidipine（20[redacted] 年～継続中） azithromycin（20[redacted] 年～継続中）
関連する処置（日付）	報告なし
無作為化日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）
ペグセタコプランの初回投与日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）
ペグセタコプランの最終投与日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 190）
試験参加状況、日付	死亡：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 204）

IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 26) 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生命を脅かす重篤な有害事象である COVID-19 肺炎及び呼吸不全が発現した。呼吸不全は死亡に至った有害事象であり、治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象でもあった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、被験者はペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を開始した。被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −736）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −554）に COVID-19 ワクチン接種を受けていた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 82）、非重篤な有害事象である軽度の呼吸困難が発現した。バイタルサインは血圧 144/83 mmHg、心拍数 72 beats/min、呼吸数 12 breaths/min、体温 35.6℃であった。本事象に対する治療の報告はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）、非重篤な有害事象である軽度の気管支炎が発現し、被験者は気管支炎に対する治療として、azithromycin 500 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）を 1 日 1 回経口投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 195）、ペグセタコプランの 55 回目の投与後に、重篤な有害事象である重度の COVID-19 肺炎及び重度の呼吸不全と診断された。COVID-19 肺炎及び呼吸不全発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 190）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 195）、被験者は集中治療室（ICU）に入院した。被験者は呼吸不全に対する治療として、piperacillin（用量不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、tocilizumab 600 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、linezolid（用量不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）及び meropenem（用量不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月）を 1 日 1 回静脈内点滴投与、gentamicin（用量不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月）を 1 日 1 回吸入投与された。COVID-19 肺炎に対する治療薬の報告はなかったが、被験者は本事象に対する非侵襲的呼吸療法（詳細不明）を受けた。

呼吸不全のためペグセタコプランの投与を中止し、COVID-19 肺炎に対する治験薬の処置は該当なしであった。

検査の結果、クレアチニン 3.53、eGFR 18.8（単位及び基準値範囲の報告なし）であった（日付不明）。ICU 入院中、治療は非侵襲的呼吸療法及び腎代替療法（詳細不明）に切り替えられた。被験者の状態は不可逆的に悪化し、COVID-19 肺炎に起因する敗血症性ショック、難治性低酸素血症／高炭酸ガス血症及び呼吸性アシドーシスが認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 204）、被験者は呼吸不全のため死亡した。剖検報告書及び死亡証明書は入手不可であった。

被験者死亡時点で、重篤な有害事象である COVID-19 肺炎及び非重篤な有害事象である呼吸困難は未消失であり、非重篤な有害事象である気管支炎は軽快であった。

治験責任医師は、重篤な有害事象である COVID-19 肺炎及び呼吸不全とペグセタコプランとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」、注入手技との関連をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。呼吸不全は COVID-19 肺炎に起因するとされた。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 COVID-19 肺炎及び呼吸不全とペグセタコプランとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。これらの事象のその他の要因とし

て、COVID-19 肺炎の背景にあった慢性閉塞性肺疾患の病歴を挙げた。また、免疫抑制剤である mycophenolate の使用が COVID-19 肺炎の発現及びその後の呼吸不全に寄与した可能性が考えられた。

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: 0.67–1.17 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥60 mL/min/1.73 m^2)	uPCR [a], mg/g (reference range: 0–199 mg/g)
[redacted] 20[redacted] (−17)	1.54	48	NR
[redacted] 20[redacted] (1)	1.56	47	2231.556
[redacted] 20[redacted] (29)	1.49	49	NR
[redacted] 20[redacted] (54)	1.59	46	534.333
[redacted] 20[redacted] (82)	NR	NR	1432.667
[redacted] 20[redacted] (120)	NR	NR	1119.333
[redacted] 20[redacted] (145)	1.72	42	1924
[redacted] 20[redacted] (166)	NR	NR	1967
[redacted] 20[redacted] (175)	NR	NR	1928.5
[redacted] 20[redacted] (183)	2.09	33	2291.667

eGFR = estimated glomerular filtration rate; NR = not reported; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio
a) The first morning urine (spot) was used to calculate uPCR average.

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
無作為化投与期間の投与群	ペグセタコプラン群
重篤な有害事象（医師記載用語）：叙述記載理由	高血圧（高血圧の悪化）：入院又は入院期間の延長
年齢、性別、人種、民族、国	1[redacted]歳、女性、黒人又はアフリカ系アメリカ人、非ヒスパニック又は非ラテン系、米国
C3G の初回診断日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −564）
スクリーニング時の生検による疾患の確認	不要／青年期被験者
腎移植日	該当なし／腎移植未実施
C3G の再発日	該当なし／腎移植未実施
関連する病歴（期間）	月経困難症（20[redacted]年～継続中） 不規則月経（20[redacted]年～継続中） 浮腫（20[redacted]年～継続中） 蛋白尿（20[redacted]年～継続中） ビタミン D 欠乏（20[redacted]年～継続中） 食物アレルギー（20[redacted]年～継続中） ネフローゼ症候群（20[redacted]年～継続中） 腎性高血圧（20[redacted]年～継続中） 疲労（20[redacted]年～継続中）
関連する併用薬（期間）	cholecalciferol（20[redacted]年～20[redacted]年） losartan（20[redacted]年～継続中） mycophenolate mofetil（20[redacted]年～継続中） amlodipine（20[redacted]年～継続中） furosemide（20[redacted]年～20[redacted]年） tacrolimus（20[redacted]年～20[redacted]年） hydrochlorothiazide（20[redacted]年～20[redacted]年） ferrous sulfate（20[redacted]年～継続中） albumin human（20[redacted]年） ergocalciferol（20[redacted]年～継続中） ferrous sulfate（20[redacted]年～継続中）
関連する処置（日付）	報告なし
無作為化日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）
ペグセタコプランの初回投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）
ペグセタコプランの最終投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 332）
試験参加状況、日付	無作為化投与期間完了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 180） 非盲検投与期間完了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 360）

C3G = C3 glomerulopathy
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 26) Section 14.3.3

本被験者は 1[redacted] 歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人女性であり、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高血圧が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、被験者はペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を開始した。同日、被験者の血圧は 128/86 mmHg であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）、ペグセタコプランの 7 回目の投与後に、重篤な有害事象である中等度の高血圧と診断された。高血圧発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 22）であった。被験者は、下肢腫脹及び顔面浮腫の増悪と共に、過去 1 週間にわたる血圧の悪化（128/87 mmHg）を訴え、緊急治療室（ER）を受診した。被験者は、頭痛、視覚の変化、暗点、悪心、下痢、排尿困難、胸痛又は息切れを否定した。身体検査の結果、被験者は頭部正常で両眼に外傷はなく、瞳孔は左右対称で対光反応は正常、外眼筋運動は正常、結膜は清明、軽度の眼窩周囲浮腫があり、中咽頭粘膜に湿潤があり、舌、口蓋垂及び頚部正中部は柔軟で可動域は正常であり、リンパ節腫脹は認められなかった。臨床検査の結果、アルブミン 1.3 g/dL（基準値範囲：3.5～5.0 g/dL）、ヘモグロビン 8.8 g/dL（基準値範囲：10.8～13.3 g/dL）、ヘマトクリット 26%（基準値範囲：33.4%～40.4%）、白血球数 11 × 10^3/μL（基準値範囲：4.2～9.4 × 10^3/μL）、赤血球数 3.36 M/μL（基準値範囲：3.93～4.90 M/μL）、血小板数 464 × 10^3/μL（基準値範囲：194～345 × 10^3/μL）、絶対好中球数 7.71 × 10^3/μL（基準値範囲：1.82～7.47 × 10^3/μL）、クロール 113 mmol/L（基準値範囲：98～107 mmol/L）、血中尿素窒素（BUN）24 mg/dL（基準値範囲：7～20 mg/dL）、カルシウム 8.1 mg/dL（基準値範囲：9～10.5 mg/dL）、クレアチニン 1.22 mg/dL（基準値範囲：0.59～0.88 mg/dL）であった。尿検査の結果、尿潜血及び 300 mg/dL 以上の尿タンパクが認められた。同日、血圧 140/85 mmHg であり、被験者は近隣の ER から医療機関に転院した。入院時、被験者は human albumin 12.5 g（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日）の 12 時間間隔静脈内点滴投与及び furosemide 40 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日）の 1 日 4 回静脈内ボーラス投与を開始した。また、被験者は高血圧に対する治療として、amlodipine 5 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～継続中）を 1 日 1 回経口投与、losartan 50 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～継続中）を 1 日 2 回経口投与された。

重篤な有害事象である高血圧に対する治験薬の処置はなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 24）、臨床検査の結果、ヘモグロビン 8.6 g/dL（基準値範囲：12.0～16.0 g/dL）、アルブミン 1.9 g/dL（基準値範囲：2.9～4.2 g/dL）であった。同日、重篤な有害事象である高血圧は消失し、被験者は退院した。退院時の血圧は 121/89 mmHg であった。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 180）に 26 週間の無作為化投与期間のペグセタコプラン投与を完了し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 360）に非盲検投与期間を完了した。

治験責任医師は、重篤な有害事象である高血圧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。治験責任医師は高血圧のその他の要因として、慢性腎臓病を挙げた。

治験依頼者は、重篤な有害事象である高血圧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。高血圧のその他の要因として、基礎疾患である腎疾患を挙げた。

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: 0.5–1.1 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥75 mL/min/1.73 m^2)	uPCR [a], mg/g (reference range: 0–199 mg/g)
[redacted] (−73)	1.44	47	NR
[redacted] (−59)	1.24	55	NR
[redacted] (1)	1.34	51	4951
[redacted] (28)	NR	NR	8312.667
[redacted] (29)	1.58	43	NR
[redacted] (53)	NR	NR	4825.333
[redacted] (77)	NR	NR	2766
[redacted] (79)	1.42	48	NR
[redacted] (112)	NR	NR	2176.667
[redacted] (113)	1.63	42	NR
[redacted] (138)	2.29	30	NR
[redacted] (168)	NR	NR	1100
[redacted] (171)	1.75	39	NR
[redacted] (177)	NR	NR	1560
[redacted] (182)	NR	NR	1614
[redacted] (183)	1.84	37	NR
[redacted] (197)	1.99	34	NR
[redacted] (200)	NR	NR	1759.333
[redacted] (227)	NR	NR	3168
[redacted] (229)	1.76	39	NR
[redacted] (250)	NR	NR	2583.667
[redacted] (298)	NR	NR	1655.667
[redacted] (302)	1.68	40	NR
[redacted] (332)	1.94	35	NR
[redacted] (335)	NR	NR	1508.333
[redacted] (360)	1.72	40	NR
[redacted] (366)	NR	NR	3116

eGFR = estimated glomerular filtration rate; NR = not reported; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio
a) The first morning urine (spot) was used to calculate uPCR average.

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
無作為化投与期間の投与群	プラセボ群
重篤な有害事象（医師記載用語）：叙述記載理由	急性腎障害（急性腎障害の悪化）：入院又は入院期間の延長、治験薬の投与中止に至った事象、及び注目すべき有害事象
年齢、性別、人種、民族、国	1[redacted] 歳、男性、白人、非ヒスパニック又は非ラテン系、米国
IC-MPGN の初回診断日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −1360）
スクリーニング時の生検による疾患の確認	不要／青年期被験者
腎移植日	該当なし／腎移植未実施
IC-MPGN の再発日	該当なし／腎移植未実施
関連する病歴（期間）	貧血（20[redacted] 年～継続中） 慢性腎臓病（20[redacted] 年～継続中） 血尿（20[redacted] 年～継続中） 低アルブミン血症（20[redacted] 年～継続中） 蛋白尿（20[redacted] 年～継続中） 浮腫（20[redacted] 年～継続中） ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年～継続中） クリオグロブリン血症（20[redacted] 年～継続中） 急性腎障害（20[redacted] 年～20[redacted] 年） 低補体血症（20[redacted] 年～継続中） 高血圧（20[redacted] 年～継続中） C3 糸球体症（20[redacted] 年～継続中）
関連する併用薬（期間）	cholecalciferol（20[redacted] 年～継続中） amlodipine besylate（20[redacted] 年～継続中） amoxicillin（20[redacted] 年～継続中） losartan（20[redacted] 年～20[redacted] 年） prednisone（20[redacted] 年～継続中） tacrolimus（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）
プラセボの初回投与日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）
プラセボの最終投与日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 61）
ペグセタコプランの初回投与日	該当なし
試験参加状況、日付	無作為化投与期間中止：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 110）

IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 26) Section 14.3.3

本被験者は 1[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急性腎障害が発現した。本事象は注目すべき有害事象であり、治験薬の投与中止に至った有害事象でもあった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、被験者はプラセボの投与を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、プラセボの 1 回目の投与後に、非重篤な有害事象である中等度の急性腎障害と診断された。診断評価の結果を含む詳細の報告はなかった。急性腎障害に対する治療の報告はなかった。

20[redacted]年[redacted]月（日付不明）、クレアチニンが 2.7（単位及び基準値範囲の報告なし）に上昇した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 69）、プラセボの 18 回目の投与後に、非重篤な有害事象である急性腎障害は重篤な有害事象である重度の急性腎障害に悪化し、本事象は注目すべき有害事象とされた。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 61）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 69）、急性腎障害のため被験者は入院した。急性腎障害が消失しなかったため腎生検が実施された。クレアチニンは 4.1 mg/dL 及び 4.2 mg/dL（基準値範囲：0.4～0.9 mg/dL）であり、急性腎障害の程度をより重大なものとし、この急激な上昇は半月体形成性糸球体疾患の可能性と一致する所見であった。その他の臨床検査の結果は、BUN 45 mg/dL（基準値範囲：10～20 mg/dL）、アルブミン 2.2 g/dL（基準値範囲：3.2～4.5 g/dL）であった。被験者は重篤な有害事象である急性腎障害に対する治療として、furosemide 40 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び 80 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を各 1 回静脈内点滴投与、fentanyl 50 mg/L（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を 1 回静脈内ボーラス投与、albumin human 25 mL/時間（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 4 時間静脈内点滴投与、darbepoetin alfa 40 µg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 回静脈内ボーラス投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）、臨床検査の結果、クレアチニン 4.1 mg/dL 及び 4.3 mg/dL、BUN 52 mg/dL、アルブミン 3.0 g/dL であった。追加治療として、methylprednisolone 1000 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）が 1 日 1 回静脈内ボーラス投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）、生検報告書により重度の増殖性糸球体腎炎及び重度の急性腎尿細管壊死が明らかとなった。臨床検査の結果、クレアチニン 4.8 mg/dL、BUN 53 mg/dL、アルブミン 3.4 g/dL であった。追加治療として、sodium zirconium cyclosilicate 10 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が 1 回経口投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）、臨床検査の結果、クレアチニン 4.9 mg/dL、BUN 69 mg/dL 及び 89 mg/dL、アルブミン 3.1 g/dL であった。同日、重篤な有害事象である急性腎障害は消失した。クレアチニンが安定したため急性透析は不要であることが明らかとなり、被験者は退院し、退院時に治療薬として calcium acetate 1334 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）の 1 日 3 回経口投与、famotidine 20 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）の 1 日 2 回経口投与、sevelamer carbonate 0.8 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）の 1 日 3 回経口投与、calcitriol 0.25 µg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の 1 日 1 回経口投与、sulfamethoxazole/trimethoprim 160/800 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）の毎週月曜日、水曜日、金曜日経口投与が処方された。

被験者は重篤な有害事象である急性腎障害のためプラセボの投与を中止した。直近のプラセボ投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 61）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 110）、被験者は同意撤回のため試験を中止した。

治験責任医師は、重篤な有害事象である急性腎障害とプラセボとの因果関係を「関連なし（unlikely related）」、注入手技との関連を「関連なし（unlikely 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とプラセボとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。急性腎障害のその他の要因として、被験者の基礎疾患である糸球体腎炎を挙げた。

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: 0.5–1.1 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥75 mL/min/1.73 m^2)	uPCR [a], mg/g (reference range: 0–199 mg/g)
[redacted] 20[redacted] (−51)	2.17	34	NR
[redacted] 20[redacted] (−28)	2.11	35	6695.8
[redacted] 20[redacted] (1)	2.75	27	NR
[redacted] 20[redacted] (5)	NR	NR	10499
[redacted] 20[redacted] (33)	2.76	27	9968
[redacted] 20[redacted] (57)	2.97	25	8850.667
[redacted] 20[redacted] (110)	2.38	31	7606.333

eGFR = estimated glomerular filtration rate; NR = not reported; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio
a) The first morning urine (spot) was used to calculate uPCR average.

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
無作為化投与期間の投与群	プラセボ群
重篤な有害事象（医師記載用語）：叙述記載理由	発熱（発熱）：入院又は入院期間の延長 嘔吐（嘔吐）：入院又は入院期間の延長 脱水（脱水）：入院又は入院期間の延長 胃腸炎（急性胃腸炎）：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	1[redacted]歳、女性、その他、不明、米国
C3G の初回診断日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −296）
スクリーニング時の生検による疾患の確認	不要／青年期被験者
腎移植日	該当なし／腎移植未実施
C3G の再発日	該当なし／腎移植未実施
関連する病歴（期間）	メタニューモウイルス感染（不明～20[redacted]年） 抗核抗体陽性（20[redacted]年） 蛋白尿（20[redacted]年～継続中） 腎生検（20[redacted]年） 末梢性浮腫（20[redacted]年～継続中） 低アルブミン血症（20[redacted]年～継続中） 低蛋白血症（20[redacted]年～継続中） ネフローゼ症候群（20[redacted]年～継続中） トランスアミナーゼ上昇（20[redacted]年～継続中） セルロプラスミン減少（20[redacted]年～継続中） 血中重炭酸塩減少（20[redacted]年～継続中）
関連する併用薬（期間）	enalapril（20[redacted]年～継続中） paracetamol（20[redacted]年） ceftriaxone sodium（20[redacted]年） famotidine（20[redacted]年） ondansetron hydrochloride（20[redacted]年） albumin human（20[redacted]年） furosemide（20[redacted]年）
関連する処置（日付）	報告なし
無作為化日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）
プラセボの初回投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）
プラセボの最終投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 180）
ペグセタコプランの初回投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）
ペグセタコプランの最終投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 362）
試験参加状況、日付	非盲検投与期間完了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365）

C3G = C3 glomerulopathy
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 26), (Week 52) Section 14.3.3

本被験者は 1[redacted]歳の女性（人種は「その他」と報告）であり、ペグセタコプラン投与下で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発熱、嘔吐、脱水、胃腸炎及び急性腎障害が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −78）、スクリーニング時の臨床検査の結果、血清アルブミン 3.2 g/dL（基準値範囲：3.2～5.5 g/dL）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、被験者はプラセボの投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）まで、被験者の血清アルブミン値は低値から基準値範囲内で変動し、最低値は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）の 2.8 g/dL であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 180）、被験者は 26 週間の無作為化投与期間のプラセボ投与を完了し、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与する非盲検投与期間に移行した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）、被験者はペグセタコプランの投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 225）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 288）まで、血清アルブミン値は低く、2.1～3 g/dL の範囲で推移した。

被験者は低 Grade の発熱（100°F）、腹痛、及び 4 日間の断続的な嘔吐のため来院した（日付不明）。被験者は「来院前日に状態が改善したが、来院当日に再び嘔吐の症状が始まった」と報告した。また、前日は頭痛の症状があったが、来院当日朝起床時には体調が良好であった。経口摂取減少及び食欲減退が認められたが、浮腫は認められなかった。

被験者は発熱、頭痛、及び嘔吐を伴う下痢の症状があり、経口摂取が困難となったため救急科を受診した（日付不明）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 285）、プラセボの 52 回目の投与及びペグセタコプランの 30 回目の投与後に、重篤な有害事象である重度の発熱及び中等度の胃腸炎、並びに非重篤な有害事象である軽度の嘔吐及び軽度の頭痛が発現した。発熱発現前の直近の治験薬投与は同日であった。臨床検査及び診断評価の結果に関する追加情報の報告はなかった。被験者は発熱に対する初期治療として、paracetamol 650 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を必要に応じて経口投与された。嘔吐に対する初期治療の報告はなく、頭痛に対する治療の報告もなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 287）、非重篤な有害事象である頭痛は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 288）、プラセボの 52 回目の投与及びペグセタコプランの 30 回目の投与後に、重篤な有害事象である重度の脱水及び中等度の急性腎障害が発現した。また、非重篤な有害事象である軽度の嘔吐が重篤な有害事象である重度の嘔吐に悪化した。嘔吐及び脱水発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 285）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 288）、重篤な有害事象である発熱、嘔吐、脱水、胃腸炎及び急性腎障害のため被験者は入院した。バイタルサインは血圧 117/69 mmHg、心拍数 116 beats/min、呼吸数 20 breaths/min、体温 37.8°Cであった。臨床検査の結果、白血球数 18.9 × 10^9/L（基準値範囲：4.0～10.7 × 10^9/L）、好中球数 13.8 × 10^9/L（基準値範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）、カリウム 3.7 mmol/L（基準値範囲：3.5～5.3 mmol/L）、ナトリウム 137 mmol/L（基準値範囲：135～148 mmol/L）であった。被験者は嘔吐に対する治療として、famotidine 20 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び ondansetron hydrochloride 4 mg

（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を 1 回静脈内ボーラス投与され、発熱に対する治療として、ceftriaxone sodium 2000 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を 1 回静脈内ボーラス投与された。

発熱、嘔吐、脱水、胃腸炎及び急性腎障害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 289）、午後 1 時 15 分、尿検査の結果、尿中クレアチニン 74.53 mg/dL、uPCR 5.1（基準値範囲の報告なし）であった。午後 1 時 32 分、臨床検査の結果、アルブミン 1.7 g/dL（基準値範囲：3.8～5.4 g/dL）、グルコース 97 mg/dL（基準値範囲：70～126 mg/dL）、ナトリウム 144 mmol/L（基準値範囲：138～145 mmol/L）、カリウム 3.8 mmol/L（基準値範囲：3.4～4.7 mmol/L）、クロール 112 mmol/L（基準値範囲：96～109 mmol/L）、二酸化炭素 23 mmol/L（基準値範囲：20～28 mmol/L）、BUN 19 mg/dL（基準値範囲：7～17 mg/dL）、クレアチニン 0.80 mg/dL（基準値範囲：0.50～1.10 mg/dL）、アニオンギャップ 12.8（基準値範囲：10～20）、リン 3.7 mg/dL（基準値範囲：3.0～5.8 mg/dL）、カルシウム 7.6 mg/dL（基準値範囲：8.8～10.8 mg/dL）であった。被験者は C3G に対する治療として、albumin human 25 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 24 時間間隔で静脈内ボーラス投与、発熱に対する治療として、furosemide 28.7 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 24 時間間隔で 2 回静脈内ボーラス投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 290）、午前 8 時 6 分、身体検査の結果、血圧 125/80 mmHg、体温 36.8℃であった。臨床検査の結果、グルコース 91 mg/dL、ナトリウム 143 mmol/L、カリウム 3.9 mmol/L、クロール 111 mmol/L、二酸化炭素 25 mmol/L、BUN 21 mg/dL、クレアチニン 0.77 mg/dL、アニオンギャップ 10.9、リン 5.1 mg/dL、カルシウム 8.2 mg/dL、アルブミン 2.2 g/dL であった。午前 8 時 31 分、尿検査の結果、尿中クレアチニン 76.08 mg/dL、uPCR 7.4（単位の報告なし）、随時尿中タンパク 561.1（単位の報告なし）であった。両腎の画像検査の結果、エコー輝度は正常で、水腎症、閉塞性結石及び嚢胞は認められなかった。同日、重篤な有害事象である発熱、嘔吐、脱水、胃腸炎及び急性腎障害はいずれも消失し、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 291）、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 365）、被験者は本試験を完了した。

治験責任医師は、重篤な有害事象である発熱、嘔吐、脱水、胃腸炎及び急性腎障害とペグセタコプランとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」、注入手技との関連をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。嘔吐のその他の要因として、被験者が罹患していたウイルス性胃腸炎を挙げた。

治験依頼者は、重篤な有害事象である発熱、嘔吐、脱水、胃腸炎及び急性腎障害とペグセタコプランとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。これらの事象は詳細不明のウイルス感染に起因しており、基礎疾患である C3G 及び合併症であるネフローゼ症候群による交絡の可能性が考えられた。

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: 0.5–1.1 mg/dL)	eGFR, mL/min/1.73 m^2 (reference value: ≥75 mL/min/1.73 m^2)	uPCR [a], mg/g (reference range: 0–199 mg/g)
[redacted] 20[redacted] (−192)	0.64	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (−100)	0.76	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (−78)	0.78	81	NR
[redacted] 20[redacted] (−57)	NR	NR	3178.333
[redacted] 20[redacted] (−38)	0.73	NR	NR
[redacted] 20[redacted] (−16)	0.76	84	3745.333
[redacted] 20[redacted] (1)	0.79	81	3319.667
[redacted] 20[redacted] (29)	0.78	82	3309
[redacted] 20[redacted] (57)	0.71	90	3277.333
[redacted] 20[redacted] (92)	0.81	78	3129
[redacted] 20[redacted] (117)	0.76	84	3723.333
[redacted] 20[redacted] (134)	0.79	81	NR
[redacted] 20[redacted] (166)	0.72	88	4508
[redacted] 20[redacted] (175)	NR	NR	4262.667
[redacted] 20[redacted] (183)	0.72	89	4223.333
[redacted] 20[redacted] (197)	0.82	78	4747.333
[redacted] 20[redacted] (225)	0.81	79	4109
[redacted] 20[redacted] (253)	0.78	82	4350
[redacted] 20[redacted] (288)	1.49	43	7859
[redacted] 20[redacted] (344)	0.76	85	5781.667
[redacted] 20[redacted] (365)	0.87	73	7155.667

eGFR = estimated glomerular filtration rate; NR = not reported; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio
a) The first morning urine (spot) was used to calculate uPCR average.

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
無作為化投与期間の投与群	ペグセタコプラン群
重篤な有害事象（医師記載用語）：叙述記載理由	インフルエンザ（A 型インフルエンザ感染）：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（1 回目、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 ウイルス感染（ウイルス症候群）：入院又は入院期間の延長 急性腎障害（2 回目、急性腎障害）：入院又は入院期間の延長 脱水（脱水）：入院又は入院期間の延長 末期腎疾患（末期腎疾患）：入院又は入院期間の延長 腎不全（eGFR 15 mL/min 未満の腎不全）：重要な医学的事象
年齢、性別、人種、民族、国	1[redacted]歳、女性、白人、ヒスパニック又はラテン系、米国
IC-MPGN の初回診断日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −2030）
スクリーニング時の生検による疾患の確認	IC-MPGN
腎移植日	該当なし／腎移植未実施
IC-MPGN の再発日	該当なし／腎移植未実施
関連する病歴（期間）	5 型高脂血症（20[redacted]年～継続中） ネフローゼ症候群（20[redacted]年～継続中） 高血圧（20[redacted]年～継続中） ビタミン D 欠乏（20[redacted]年～継続中） 慢性腎臓病（20[redacted]年～継続中） 嘔吐（20[redacted]年～継続中） 鉄欠乏性貧血（20[redacted]年～継続中） 続発性副甲状腺機能亢進症（20[redacted]年～継続中） 高リン血症（20[redacted]年～継続中） 尿路感染（20[redacted]年～20[redacted]年） 胃排出不全（20[redacted]年） うつ病（20[redacted]年～継続中）
関連する併用薬（期間）	amlodipine（20[redacted]年～20[redacted]年） ondansetron（20[redacted]年～継続中） ferrous sulfate（20[redacted]年～継続中） mycophenolate mofetil（20[redacted]年～継続中） lidocaine/prilocaine（20[redacted]年～継続中） omeprazole（20[redacted]年～20[redacted]年） lisinopril（20[redacted]年～20[redacted]年） vitamins not otherwise specified（20[redacted]年～継続中） melatonin（20[redacted]年～継続中） calcitriol（20[redacted]年～継続中） ergocalciferol（20[redacted]年） cholecalciferol（20[redacted]年～継続中） phenoxymethylpenicillin potassium（20[redacted]年～継続中） diphenhydramine hydrochloride（20[redacted]年） diphenhydramine（20[redacted]年～継続中） paracetamol（20[redacted]年） arnica montana（20[redacted]年） oseltamivir（20[redacted]年） albumin human（20[redacted]年）

	glucose/sodium chloride（20[redacted]年） electrolyte solutions（20[redacted]年） amoxicillin（20[redacted]年） potassium chloride（20[redacted]年）
関連する処置（日付）	報告なし
無作為化日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）
ペグセタコプランの初回投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）
ペグセタコプランの最終投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 351）
試験参加状況、日付	非盲検投与期間完了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 361）

IC-MPGN = immune complex membranoproliferative glomerulonephritis
Source: APL2-C3G-310 CSR (Week 26), (Week 52) Section 14.3.3

本被験者は 1[redacted]歳の白人女性であり、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インフルエンザ及び急性腎障害（1 回目）、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ウイルス感染、急性腎障害（2 回目）、脱水及び末期腎疾患、並びに重要な医学的事象であり重篤な有害事象である腎不全が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、被験者はペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 118）、ペグセタコプランの 34 回目の投与後に、重篤な有害事象である重度のインフルエンザ及び重度の急性腎障害（1 回目）により被験者は入院した。また、非重篤な有害事象である重度の腎機能障害（医師記載用語：推定糸球体濾過率減少）及び軽度の低カリウム血症も発現した。インフルエンザ、急性腎障害（1 回目）及び腎機能障害は注目すべき有害事象でもあった。インフルエンザ、急性腎障害（1 回目）及び腎機能障害発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 116）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 118）、発熱（最高体温 103.1°F）、全身痛、疲労、非血性及び非胆汁性の嘔吐、咳嗽、高血圧（測定値の報告なし）、胸痛、並びに尿量減少のため、被験者は午前 4 時に救急科を受診した。被験者の母親は、自宅で被験者の心拍数及び呼吸数の上昇がみられ（測定値の報告なし）、起立性のめまい感も認められたことを報告した。バイタルサインは血圧 118/82 mmHg、心拍数 154 beats/min、呼吸数 24 breaths/min、体温 39.1°Cであり、酸素飽和度 96%であった。臨床検査の結果、BUN 25、カリウム 3.1、血清クレアチニン 1.4、アルブミン 3.0、乳酸脱水素酵素（LDH）2.6（いずれも単位及び基準値範囲の報告なし）であり、クレアチニンキナーゼは正常であった。尿検査の結果、タンパク 4+、血液 3+、赤血球 0、白血球 1+であった。呼吸器病原体検査で A 型インフルエンザ陽性であった。被験者はインフルエンザ A 感染及び脱水を伴う慢性腎障害に急性腎障害を併発していたため、二重盲検下の治験薬投与中であることを踏まえ、輸液管理目的で入院した。被験者はインフルエンザに対する治療として、oseltamivir 75 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 2 回経口投与、paracetamol 650 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を必要に応じて経口投与された。また、ceftriaxone を 1 回投与、生理食塩水 500 mL を 2 回静脈内ボーラス投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 119）、血漿クレアチニン 2.07 mg/dL（基準値範囲：0.46～0.81 mg/dL）であった。被験者はインフルエンザに対する治療として、ferrous sulfate 325 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）の 1 日 1 回経口投与を開始し、oseltamivir（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 30 mg で 1 日 2 回に減量して継続投与した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 121）、12 誘導心電図検査で右心室肥大の可能性が認められた。被験者は急性腎障害に対する追加治療として、albumin human 25 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を 1 回静脈内ボーラス投与、glucose/sodium chloride 50 mL/時間（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を持続的に静脈内点滴投与された。

被験者のクレアチニン値は最大 2.35 mg/dL に達し、48 時間血液培養検査の結果は陰性であった（日付不明）。追加治療のため、被験者は別の医療機関へ転院となった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 122）、臨床検査の結果、クレアチニン 1.99 mg/dL、カリウム 2.8 mEq/L（基準値範囲の報告なし）であった。同日、被験者は退院した。

被験者は ceftriaxone による 48 時間の治療を完了した（日付不明）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 125）、血漿クレアチニンは 1.7 mg/dL（基準値範囲：0.5～1.0 mg/dL）であった。

インフルエンザ、腎機能障害、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 124）に重篤な有害事象であるインフルエンザは消失し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134）に重篤な有害事象である急性腎障害（1 回目）及び非重篤な有害事象である腎機能障害は消失した。被験者の血漿クレアチニンはベースライン値に戻った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 179）、被験者は 26 週間の無作為化投与期間のペグセタコプラン投与を完了し、非盲検投与期間に移行した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 195）、非重篤な有害事象である軽度の嘔吐を発現した。被験者は嘔吐に対する治療として、電解質溶液 100 mL/時間（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を持続的に静脈内点滴投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 196）、ペグセタコプランの 53 回目の投与後に、重篤な有害事象である重度のウイルス感染、重度の脱水及び重度の急性腎障害（2 回目）と診断され、被験者は入院に至った。ウイルス感染及び急性腎障害（2 回目）は注目すべき有害事象でもあった。また、非重篤な有害事象である軽度の発熱も認められた。ウイルス感染、脱水及び急性腎障害（2 回目）発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）であった。救急科で、バイタルサインは血圧 137/90 mmHg、心拍数 130 台 beats/min、体温 38.1℃であり、呼吸数及び酸素飽和度は正常であった（測定値の報告なし）。血液及び尿培養検査の検体が採取された。包括的代謝パネル検査の結果、顕著な低カリウム血症（2.8 mEq/L）が認められ、重炭酸 20、クレアチニン 1.6、カルシウム 8.4、アルブミン 3.0 であった（単位及び基準値範囲の報告なし）。その他の臨床検査

の結果は、ヘモグロビン 10.2（単位の報告なし）、呼吸器ウイルスパネル検査はライノウイルス／エンテロウイルス陽性であった。被験者は発熱に対する治療として、paracetamol 325～650 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 4 時間間隔で経口投与、急性腎障害及び脱水に対する治療として、電解質輸液 100 mL/時間（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を持続的に静脈内点滴投与、ウイルス感染に対する治療として、potassium chloride 20 mEq/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を複数回静脈内点滴投与された。ウイルス感染に対する治療として potassium chloride 20 mEq（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）の 1 日 2 回経口投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）、臨床検査の結果、カリウム 3.3 mmol/L（基準値範囲：3.5～5.3 mmol/L）であった。被験者はウイルス感染に対する治療として、omeprazole 20 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 1 回経口投与、amoxicillin 500 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 2 回経口投与された。また、非重篤な有害事象である軽度の心電図異常に対する治療として、potassium chloride 40 mEq（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）の 1 日 1 回経口投与が追加された。

ウイルス感染、急性腎障害（2 回目）及び脱水に対する治験薬の処置はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 199）、非重篤な有害事象である低カリウム血症は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 200）、重篤な有害事象である脱水、並びに非重篤な有害事象である嘔吐及び発熱は消失し、被験者は退院した。退院時、細菌性又はウイルス性の中耳炎の可能性が疑われ、被験者は amoxicillin の経口投与を継続した。血液及び尿培養検査は陰性で、クレアチニンは 1.65 mg/dL と低下傾向にあり、カリウムは 3.8 mEq/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）、クレアチニンは 1.36 mg/dL であった。同日、重篤な有害事象である急性腎障害（2 回目）は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 209）、重篤な有害事象であるウイルス感染は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 364）、ペグセタコプランの 90 回目の投与後に、重篤な有害事象である重度の腎不全が発現した。腎不全発現前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 351）であった。臨床検査の結果、副甲状腺ホルモン 769.0 pg/mL（基準値範囲：15.0～65.0 pg/mL）、血清クレアチニン 4.38 mg/dL（基準値範囲：0.57～0.87 mg/dL）、リン 7.0 mg/dL（基準値範囲：2.7～4.5 mg/dL）、eGFR 13 mL/min/1.73 m^2（基準値範囲：60～不明）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365）、ペグセタコプランの投与を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 368）、臨床検査の結果、血清クレアチニン 4.63 mg/dL、リン 6.7 mg/dL、eGFR 13 mL/min/1.73 m^2（基準値範囲の報告なし）であった。副甲状腺ホルモンの結果の報告はなかった。被験者に腎機能低下の徴候が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 377）、ペグセタコプランの 90 回目の投与後に、重篤な有害事象である重度の末期腎疾患と診断された。末期腎疾患発症前の直近の治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（Day 351）であった。治験責任医師は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 364）に報告された重篤な有害事象である腎不全は、末期腎疾患の症状の一部であると判断した。腎移植に向けた評価及び計画が開始され、被験者は末期腎疾患のため入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 378）、腹膜透析カテーテル留置術が腹腔鏡下で実施された。被験者はこの処置のため、oxycodone 5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）を 4 時間間隔で経口投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 380）、被験者は退院した。退院後、被験者は在宅腹膜透析による透析治療を継続し、月 1 回の外来受診を行っていた。被験者は末期腎疾患に対する治療として、ascorbic acid and folic acid 0.8 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）、macrogol 17 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）を 1 日 1 回経口投与、腹膜透析カテーテル留置後の管理として、nystatin 100,000 単位/mL（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 2 回経口投与、非重篤な有害事象である消化不良に対する治療として、famotidine 10 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）を 1 日 1 回経口投与、非重篤な有害事象である高リン血症に対する治療として、sevelamer carbonate 800 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 3 回経口投与、ビタミン D 欠乏に対する治療として、calcitriol 1.5 µg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）を 1 日 1 回経口投与された。

腹腔鏡下腹膜透析カテーテル留置術に関連して、cefazolin 125 mg/L、cefepime 125 mg/L、vancomycin25 mg/L 及び heparin 1000 単位/mL（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）を 1 日 1 回腹腔内投与、並びに出口部ケアのため gentamicin 0.1%（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）を 1 日 1 回局所へ塗布した。また、epoetin alfa 0.2 mL（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）の皮下投与（頻度：その他）も開始した。

腎不全のため、ペグセタコプランの投与を中止した。

本報告時点で、重篤な有害事象である腎不全及び末期腎疾患は、いずれも未消失であった。

治験責任医師は、非重篤な有害事象である腎機能障害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。腎機能障害のその他の要因として嘔吐及び下痢による脱水、A 型インフルエンザ感染による高熱、並びに間質性腎炎の疑いを挙げた。

治験責任医師は、重篤な有害事象であるインフルエンザ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。インフルエンザのその他の要因として、免疫抑制剤（mycophenolate mofetil）の併用を挙げた。

治験責任医師は、重篤な有害事象である急性腎障害（1 回目）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。急性腎障害（1 回目）のその他の要因として、嘔吐及び下痢による脱水、A 型インフルエンザ感染による高熱、並びに A 型インフルエンザ感染に伴う間質性腎炎の疑いを挙げた。