2.7.6.3　IgA 腎症、ループス腎炎、一次性膜性糸球体腎炎、又は C3 腎症を有する患者を対象とした第 2 相試験（APL2-201 試験）

添付資料 5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2（参考資料）

2.7.6.3.1　試験方法の概略

標題

IgA 腎症、ループス腎炎、一次性膜性糸球体腎炎、又は C3 腎症［C3 腎炎及びデンスデポジット病（DDD）］を有する患者を対象としたペグセタコプランの安全性及び生物学的活性を評価する第 2 相試験

実施国及び施設数

- Part A：米国、17 施設（スクリーニング未実施の 1 施設を含む）
- Part B：米国、7 施設

公表文献

Dixon B, Greenbaum L, Huang L, et al. Clinical safety and efficacy of pegcetacoplan in a phase 2 study of patients with C3 glomerulopathy and other complement-mediated glomerular diseases. Kidney Int Rep. 2023;8(11):2284-2293. doi: 10.1016/j.ekir.2023.08.033

This study was registered on ClinicalTrials.gov, registration NCT03453619.

試験期間

Part A：2018 年 2 月 26 日～2020 年 4 月 [redacted] 日（データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

最後の被験者の Part B 完了日：2023 年 8 月 [redacted] 日（データベースロック日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

試験の目的

本試験では、補体介在性腎症［IgA 腎症（IgAN）、ループス腎炎（LN）、一次性膜性糸球体腎炎（PMN）、又は C3 腎症（C3G）］を有する患者に対するペグセタコプランの有効性及び安全性を予備的に評価することを主要な目的とした。

開発の相

第 2 相

試験方法

本試験は、IgAN、LN、PMN、又は C3G を有する患者を対象とした前向き、非盲検、第 2 相試験であった。ペグセタコプランによる治療経験のない患者約 48 例（各疾患コホートに 6～12 例）を組み入れることとした。

ペグセタコプラン投与により臨床的ベネフィットが得られたと治験担当医師に判断された被験者は、Day 336/Week 48 の Part A（コア期）完了後に Part B（長期継続期）に移行した。その後、本試験の全ての被験者を compassionate use プログラムに登録し、IgAN、LN、PMN、又は C3G の治療薬としてペグセタコプランが市販されて自国で入手可能になるまで投与を継続することとし、本試験を終了した。Part B に移行した被験者は、24 週間の安全性追跡調査期を不要とした。

Part A では、ペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回皮下投与し、Week 24 以降はペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与に変更可能とした。Part A で用量変更しなかった全ての被験者は、Part B 移行時にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与に変更した。

被験者数

(1)　計画時

Part A

各疾患コホート（IgAN、LN、PMN、及び C3G）に 6～12 例ずつ、合計 24～48 例

Part B

12 例

(2)　解析時

Part A

44 例をスクリーニングし、21 例（IgAN 患者 6 例、LN 患者 2 例、PMN 患者 5 例、及び C3G 患者 8 例）を組み入れた。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び安全性解析対象集団には 21 例全例、治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団には 16 例（IgAN 患者 6 例、LN 患者 2 例、PMN 患者 4 例、及び C3G 患者 4 例）が含まれた。

Part B

12 例を組み入れた。ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団には 12 例全例（IgAN 患者 4 例、LN 患者 1 例、及び C3G 患者 7 例）、PP 解析対象集団には 9 例（IgAN 患者 4 例、LN 患者 1 例、及び C3G 患者 4 例）が含まれた。

対象

(1)　主な選択基準

1)　スクリーニング時に 18 歳以上（C3G 患者は 16 歳以上）であり、腎生検で IgAN、LN、PMN、又は C3G と診断され、以下に示す必要な評価を受けている患者

- IgAN：過去の生検で C3 及び C4d 染色を示した患者
- LN：腎生検で巣状、びまん性、又は膜性病変（それぞれ Class III、IV、又は V）を示した患者。過去 6 ヵ月以内の生検、又は疾患活動性の根拠（尿検査での腎炎所見又はネフローゼ所見）を有していること

- PMN：ホスフォリパーゼ A2 レセプター（PLA2R）抗体陽性かつネフローゼレベルのタンパク尿［尿中タンパク／クレアチニン比（uPCR）が 2350 mg/g 超と定義］を示した患者
- C3G を有し、血清中 C3 濃度低値又は過去 3 年以内の腎生検の実施のいずれかに該当する患者

2) 初回スクリーニング来院（Visit 3a）でタンパク尿（24 時間蓄尿で uPCR が 750 mg/g 超）を示した患者
3) Visit 3a で慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）のクレアチニン式を用いて算出した推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 以上であり、現在透析を受けていない患者
4) 安定又は悪化している腎疾患を有し、治験担当医師の判断でペグセタコプラン初回投与（Visit 4）前 2 ヵ月以上、安定かつ最適な治療を受けた患者。治療には免疫抑制剤、降圧剤及び／又は抗タンパク尿薬及びその他の薬剤が使用される
5) Day 1 投与の 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチンを接種し、Day 56 にブースター接種を受ける意思のある患者、並びに Day 1 投与の 2 週間以上前に肺炎球菌ワクチン及びヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型ワクチンを接種する意思のある患者

(2) 主な除外基準

1) スクリーニング来院（Visit 3a 及び 3b）で好中球絶対数が 1000 cells/mm^3 未満の患者
2) スクリーニング来院（Visit 3a 及び 3b）でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）の 3 倍超の患者
3) 固形臓器移植歴を有する患者
4) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）若しくは C 型肝炎ウイルス（HCV）感染の診断を受けた、又はスクリーニング来院（Visit 3a 及び 3b）で血清学的に陽性であった患者。治療により HBV 又は HCV 感染が消失した被験者は組入れ可能であった
5) 悪性腫瘍を有する被験者（治癒した基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、根治的治療を受けた上皮内病変、又は 5 年以上悪性腫瘍の再発がなく、治療を受けていない場合を除く）
6) 感染症、悪性腫瘍、単クローン性ガンマグロブリン血症、又は薬剤等に起因する腎疾患を有する患者
7) 活動性の細菌若しくはウイルス感染症、又は重度の再発性細菌感染症の存在若しくはその疑いがある患者

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1) 治験薬

ペグセタコプラン

(2) 用法及び用量、投与期間

Compassionate use プログラムに登録されるまでの期間は被験者ごとに異なった。Part A から Part B を通しての最長投与期間は 1689 日間であった。

Part A

ペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回皮下投与。治験担当医師の判断及び治験依頼者の合意に基づき、Week 24 以降は 1080 mg を週 2 回皮下投与への切替えを可能とした。適格な資格を有する医療従事者が Visit 4 に初回投与を行い、被験者（又は介護者）が自己投与を適切に行えるようになるまで、最低 6 日間、被験者（又は介護者）による自己投与を監督し適格性を判断した。適格性が認められた後は、被験者（又は介護者）による自己投与を可能とした。

Part B

ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与。さらに、1080 mg を 3 日に 1 回皮下投与への切替えを可能とした。Part A に引き続き自己投与を行った。

評価項目

(1) 有効性

Part A

1) 主要評価項目

uPCR に基づくベースラインから Week 48 までのタンパク尿の変化量

2) 副次評価項目

- ベースラインから Week 48 までの補体バイオマーカーの変化量及び変化率
  - 血清中 C3、C3a 及び C5a 濃度
  - 第二経路の補体価（AH50）及び古典的溶血性補体経路活性（CH50）
- 血清中アルブミン濃度
- Week 48 時点の臨床的完全寛解［タンパク尿の正常化（uPCR が 200 mg/g 未満）］
- ベースラインから Week 48 までの eGFR の安定又は改善（ベースラインからの低下が 25%以内）

3) 探索的評価項目

- 完全腎反応（ベースラインから Week 48 までの uPCR が 200 mg/g 未満かつ eGFR が安定又は改善）
- 疾患バイオマーカーの変化量
  - LN：二本鎖 DNA（dsDNA）、C3、及び C1q に対する自己抗体
  - PMN：PLA2R に対する自己抗体
  - C3G：C3 腎炎因子（C3NeF）

Part B

- uPCR に基づくタンパク尿の経時的な減少

- ベースラインからの経時的な補体バイオマーカーの変化量及び変化率
  - 血清中 C3 濃度
- 血清中アルブミン濃度
- 経時的な臨床的完全寛解［タンパク尿の正常化（uPCR が 200 mg/g 未満）］
- 経時的な eGFR の安定又は改善（ベースラインからの低下が 25%以内）
- ベースラインからの経時的な eGFR の変化量及び変化率
- 複合臨床アウトカムに到達するまでの期間［次のいずれかが初めて認められるまでの期間：血清中クレアチニン濃度の倍増の持続、ステージ 5 の慢性腎臓病（CKD）、末期腎疾患（ESRD）、腎移植、又は腎若しくは心血管に起因する死亡］

(2) 薬物動態

ペグセタコプランの薬物動態（PK）

(3) 薬力学

ペグセタコプラン活性：補体バイオマーカー［C3、C3a、C4、C5a、AH50、CH50 及び可溶性 C5b-9（sC5b-9）（AH50 及び CH50 は Part B のみ）］の絶対値、ベースラインからの変化量及び変化率

(4) 免疫原性

治験薬の投与期間及び追跡調査期間を通してのポリエチレングリコール（PEG）及びペグセタコプランのペプチドに対する抗体の発現率

(5) 安全性

1) 身体所見、並びに有害事象の発現割合及び重症度
2) 臨床検査パラメータのベースラインからの変化量
3) 心電図パラメータのベースラインからの変化量

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、スクリーニングを受けた全ての被験者
本集団は、被験者の内訳の説明のみに使用した。

2) 安全性解析対象集団／ITT 解析対象集団

ペグセタコプランを少なくとも 1 回投与した全ての被験者
ITT 解析対象集団の定義は安全性解析対象集団と同一であり、有効性評価項目の解析に用いた。

3) PP 解析対象集団

ITT 解析対象集団のうち、全ての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触せず、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) PK 解析対象集団
ITT 解析対象集団のうち、治験薬投与後の評価可能な PK 測定値を少なくとも 1 つ有する全ての被験者

5) 薬力学（PD）解析対象集団
ITT 解析対象集団のうち、治験薬投与後の評価可能な PD 測定値を少なくとも 1 つ有する全ての被験者

(2) 解析手法

本試験の探索的な性質を考慮し、正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。また、Part A 及び Part B の被験者数は検出力に基づいて設定しなかった。カテゴリカル変数は、解析対象集団における被験者数及び割合を表に示した。連続変数は、記述統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］を用いて要約した。

Part B では、Part B 及び Part A+B を対象に全ての解析を実施した。Part A でのペグセタコプランの初回投与日を Part A+B の Day 1 とし、Part B でのペグセタコプラン 1080 mg の初回投与日を Part B の Day 1 とした。ベースライン値は、Part A+B では、Part A のペグセタコプランの初回投与前又は初回投与日（Part A+B の Day 1）の欠測のない直近の測定値と定義した。Part B では、Part B のペグセタコプランの初回投与前又は初回投与日（Part B の Day 1）の欠測のない直近の測定値と定義した。

1) 有効性
特記しない限り、全ての有効性解析を疾患コホートごとに来院日別に要約した。平均値に対して両側 95%信頼区間を示した。本試験では正式な統計的学的推論に基づく解析は実施しなかった。有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析には ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団を用いた。探索的評価項目の解析には ITT 解析対象集団を用いた。

2) 薬物動態
PK 解析対象集団を用いて各評価時点のペグセタコプラン濃度の測定値及びベースラインからの変化量を算出し、記述統計量を疾患コホート別に要約した。加えて Part A では、疾患コホート別（特定の疾患コホートで 2 例以上が 360 mg から 1080 mg に投与量を変更した場合）及び投与量コホート別に要約した。被験者ごとのペグセタコプラン濃度プロファイルの線形及び対数線形プロット、並びにペグセタコプラン濃度の平均値［±標準誤差（SE）］のプロットを疾患コホート別に作成した。

3) 薬力学
PD 評価項目（C3、C3a、C4、C5a、AH50、CH50、及び sC5b-9）の解析には PD 解析対象集団を用いた。各評価項目について、各評価時点の測定値、ベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化率の記述統計量を疾患コホート別に要約した。加えて Part A では、疾患コホート別（特定の疾患コホートで 2 例以上が 360 mg から 1080 mg に投与量を変更した場合）及び投与量コホート別に繰り返し要約した。被験者ごとの測定値及びベースラインからの変化量を、疾患コホート別に図示

した。測定値の平均値（±SE）、ベースラインからの平均変化量、及びベースラインからの平均変化率を疾患コホート別に図示した。

4) 免疫原性

免疫原性データを一覧に示した。

治験薬投与下で確認された抗体反応を以下のように定義した。

- 治験薬投与前に抗体陰性の結果が報告されており、治験薬投与後に抗体陽性の結果が確認された場合、治験薬投与下で発現した抗体反応と定義した。
- 抗体価が治験薬投与前から 4 倍以上増加した場合、治験薬投与下で増強した抗体反応と定義した。

5) 安全性

安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。特記しない限り、全ての安全性解析は疾患コホートごとに実施した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した（Part A：version 23.0、Part B：version 26.0）。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の定義は、Part A では治験薬の初回投与後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した有害事象、Part B で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した。有害事象の重症度を軽度、中等度又は重度に分類した。ペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（definitely related、probably 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、probably related 及び possibly related）」又は「関連なし（unlikely related 及び not related）」に分類した。ペグセタコプランとの因果関係及び注入手技との関連が未記載又は不明の場合は「関連あり」として取り扱った。

全ての臨床検査パラメータを国際単位系に変換し、各地域の検査機関の基準値範囲に基づき正常、異常低値、及び異常高値に分類した。臨床検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量、並びに肝機能異常値を疾患コホートごとに来院日別に要約した。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温、及び体重）及び心電図［心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）、及び Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）］のパラメータについて、測定値及びベースラインからの変化量を疾患コホートごとに来院日別に要約した。

身体所見のデータを一覧に示した。

2.7.6.3.2 Part A の結果の要約

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

Part A の被験者の内訳（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3-1 に示す。

本試験では 44 例（IgAN コホート 15 例、LN コホート 6 例、PMN コホート 10 例及び C3G コホート 13 例）がスクリーニングを受けた。このうち、21 例がスクリーニングで脱落し、2 例が同意を撤回した。21 例（IgAN コホート 6 例、LN コホート 2 例、PMN コホート 5 例及び C3G コホート 8 例）が試験に組み入れられ、全被験者が 1 回以上のペグセタコプラン投与を受け、安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団に含めた。このうち、有効性評価に影響する可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた C3G コホートの 4 例及びタンパク尿の適格基準に該当しなかった PMN コホートの 1 例を除く 16 例（IgAN コホート 6 例、LN コホート 2 例、PMN コホート 4 例及び C3G コホート 4 例）を PP 解析対象集団に含めた（APL2-201 Interim CSR Table 14.1.1.2）。

8 例が Part A 期間中に治験薬の投与を中止した（治験担当医師の判断による中止 2 例、同意撤回による中止 5 例、その他の理由による中止 1 例）。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。13 例（IgAN コホート 4 例、LN コホート 1 例、PMN コホート 1 例及び C3G コホート 7 例）が Part A を完了した。このうち、PMN コホートの 1 例を除く 12 例が継続期の Part B に移行した。

表 2.7.6.3-1 Part A の被験者の内訳及び主な中止理由（安全性解析対象集団）

	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)	Overall (N=21)
	n (%)				
Number of subjects who received at least 1 dose of pegcetacoplan	6 (100)	2 (100)	5 (100)	8 (100)	21 (100)
Number of subjects who completed Part A core study phase	4 (66.7)	1 (50.0)	1 (20.0)	7 (87.5)	13 (61.9)
Number of subjects who discontinued from study drug during Part A	2 (33.3)	1 (50.0)	4 (80.0)	1 (12.5)	8 (38.1)
Primary reasons for study drug withdrawn					
Physician decision	0	0	2 (40.0)	0	2 (9.5)
Withdrawal by subject	2 (33.3)	0	2 (40.0)	1 (12.5)	5 (23.8)
Other	0	1 (50.0)	0	0	1 (4.8)
Number of subjects who withdrew from study during Part A	2 (33.3)	1 (50.0)	4 (80.0)	1 (12.5)	8 (38.1)
Primary reasons for study withdrawn					
Physician decision	0	0	2 (40.0)	0	2 (9.5)
Withdrawal by subject	2 (33.3)	0	2 (40.0)	1 (12.5)	5 (23.8)
Other	0	1 (50.0)	0	0	1 (4.8)

	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)	Overall (N=21)
	n (%)				
Number of subjects who rolled over to Part B	4 (66.7)	1 (50.0)	0	7 (87.5)	12 (57.1)

C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; LN = lupus nephritis; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PMN = primary membranous nephropathy; V = version
Notes: The primary reason that Subject [redacted] in the 'LN' cohort withdrew from study drug which is listed in the 'other' category is "PER PROTOCOL 2 VER1." The primary reason that Subject [redacted] in the 'LN' cohort withdrew from study which is listed in the 'other' category is "THE PATIENT COMPLETED TREATMENT PERIOD AS PER PROTOCOL AMENDMENT 2 V1 AND WAS MOVED INTO THE FOLLOW-UP PERIOD." Subject [redacted] was originally considered as a treatment completer per protocol Amendment 2 V1; however, after Protocol Amendment 3 was finalized, this subject was later considered as discontinued (both as per treatment and study).
Source: APL2-201 Interim CSR Table 14.1.1.1

2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

Part A の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3-2 に示す。

安全性解析対象集団全体のスクリーニング時の年齢の平均値（SD）は 40.5（18.67）歳であった。コホート別の年齢の傾向は、C3G コホート［年齢の平均値（SD）：22.5（8.65）歳］で他のコホートと比較して年齢が低く、PMN コホート［年齢の平均値（SD）：62.2（7.43）歳］で他のコホートと比較して年齢が高かった。IgAN コホート（6 例）と LN コホート（2 例）では、年齢の平均値（SD）は同程度であった［IgAN コホート 45.2（14.18）歳、LN コホート 44.5（10.61）歳］。

安全性解析対象集団全体で男性は 14 例、女性は 7 例であった。コホート別の性別の傾向は、C3G コホート［男性 3 例（37.5%）、女性 5 例（62.5%）］で女性が多く、IgAN コホート［男性 5 例（83.3%）、女性 1 例（16.7%）］と PMN コホート［男性 4 例（80.0%）、女性 1 例（20.0%）］で男性が多かった。LN コホートは男性のみ［男性 2 例（100%）］であった。

安全性解析対象集団の被験者の多くは白人（14 例、66.7%）であった。コホート別の人種の傾向は、C3G コホートでは白人 6 例（75.0%）、黒人若しくはアフリカ系アメリカ人 1 例（12.5%）及びその他 1 例（12.5%）であった。IgAN コホートでは白人 4 例（66.7%）、黒人若しくはアフリカ系アメリカ人 1 例（16.7%）及びその他 1 例（16.7%）であった。PMN コホートでは白人 4 例（80.0%）及び黒人若しくはアフリカ系アメリカ人 1 例（20.0%）であった。LN コホートでは黒人若しくはアフリカ系アメリカ人 1 例（50.0%）及びその他 1 例（50.0%）であった。

安全性解析対象集団全体の体重及び体格指数（BMI）の平均値は、それぞれ 92.99 kg 及び 28.26 kg/m^2 であった。C3G コホート（体重の平均値 76.58 kg、BMI の平均値 24.92 kg/m^2）では他のコホートと比較して体重及び BMI の平均値が低かった。

表 2.7.6.3-2 Part A の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	Statistics	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)	Overall (N=21)
Age at screening (years)	Mean (SD)	45.2 (14.18)	44.5 (10.61)	62.2 (7.43)	22.5 (8.65)	40.5 (18.67)
	Median	47.5	44.5	64.0	20.5	43.0
	Min, Max	25, 63	3[redacted]5	53, 70	17, 43	17, 70
≤65	n (%)	6 (100)	2 (100)	3 (60.0)	8 (100)	19 (90.5)
>65	n (%)	0	0	2 (40.0)	0	2 (9.5)
Sex						
Male	n (%)	5 (83.3)	2 (100)	4 (80.0)	3 (37.5)	14 (66.7)
Female	n (%)	1 (16.7)	0	1 (20.0)	5 (62.5)	7 (33.3)
Race						
Black or African American	n (%)	1 (16.7)	1 (50.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	4 (19.0)
White	n (%)	4 (66.7)	0	4 (80.0)	6 (75.0)	14 (66.7)
Other	n (%)	1 (16.7)	1 (50.0)	0	1 (12.5)	3 (14.3)
Weight (kg)	Mean (SD)	92.55 (20.693)	119.65 (47.164)	109.12 (11.876)	76.58 (15.563)	92.99 (23.981)
	Median	90.60	119.65	111.20	75.70	91.26
	Min, Max	66.0, 125.9	86.3, 153.0	97.2, 125.7	49.6, 95.6	49.6, 153.0
BMI (kg/m^2)	n	4	1	4	7	16
	Mean (SD)	27.57 (4.328)	29.17 (–)	34.57 (2.303)	24.92 (5.926)	28.26 (5.904)
	Median	26.11	29.17	34.26	24.09	27.80
	Min, Max	24.2, 33.9	29.2, 29.2	32.1, 37.6	16.9, 32.9	16.9, 37.6

BMI = body mass index; C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; LN = lupus nephritis; max = maximum; min = minimum; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PMN = primary membranous nephropathy; SD = standard deviation

Notes: BMI (kg/m^2) = Weight(kg)/(Height(m))^2; 1 subject in each of the IgAN, LN, and C3G indications were Hispanic or Latino. If baseline height was missing, the earliest postbaseline height was used.

Source: APL2-201 Interim CSR Table 14.1.3.1.1

Part A の疾患特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3-3 に示す。

ベースライン時の 24 時間蓄尿での尿中タンパク量の平均値（SD）は、IgAN コホート［2974.2（1235.04）mg/day］で最も低く、LN コホート［11293.5（11587.36）mg/day］で最も高かった。C3G コホートは 5026.5（2717.08）mg/day、PMN コホートは 10577.4（7226.14）mg/day であった。各コホートの全ての被験者（100%）で、ベースライン時の尿中タンパク量の排泄率は ULN（299 mg/day）を上回っていた。

安全性解析対象集団全体のベースライン時の 24 時間蓄尿での uPCR の平均値の範囲は、1.26 mg/mg（IgAN コホート）～6.40 mg/mg（PMN コホート）であった。各コホートの全ての被験者（100%）で、ベースライン時の uPCR は ULN（0.300 mg/mg）を上回っていた。全ての被験者がベースライン時の 3 回の早朝第一尿に基づく結果を有していたわけではなかったが、3 回の早朝第一尿に基づく uPCR の結果は、24 時間蓄尿に基づく結果と概ね一致していた。

ベースライン時の eGFR の平均値（SD）は、C3G コホート及び IgAN コホートでは正常（60 mL/min/1.73 m^2 以上）であり、それぞれ 102.35（45.470）mL/min/1.73 m^2 及び 67.68（30.972）mL/min/1.73 m^2 であった。PMN コホート及び LN コホートでは低値であり、それぞれ 54.92（16.673）mL/min/1.73 m^2 及び 55.60（35.780）mL/min/1.73 m^2 であった。

安全性解析対象集団全体のベースライン時の血清中アルブミン濃度の平均値（SD）は、3.38（0.880）g/dL であった。コホート別の血清中アルブミン濃度の平均値は IgAN コホート（4.15 g/dL）で最も高く、LN コホート（2.80 g/dL）で最も低かった。血清中アルブミン濃度が基準値下限（基準値範囲：3.5～5.5 g/dL）を下回った被験者は、全体で 11 例（52.4%）であった。ULN を上回る血清中アルブミン濃度が認められた被験者はいなかった。

安全性解析対象集団全体の確定診断を受けてからの期間の平均値は 6.63 年であり、中央値は 5.28 年であった。コホート別の確定診断を受けてからの期間の平均値は、C3G コホート（8.63 年）で最も長く、範囲は 0.2～24.8 年と幅広かった。IgAN コホートの確定診断を受けてからの期間の平均値は 4.71 年と最も短かった。

ベースライン時の血清中 C3 濃度（基準値範囲：90～180 mg/dL）の平均値（SD）は、C3G 以外のコホートでは基準値範囲内であったが、C3G コホートでは 44.00（42.278）mg/dL と低かった。

安全性解析対象集団全体のベースライン時の収縮期血圧の平均値（SD）は、127.6（12.18）mm Hg であり、119.8（10.87）mm Hg（IgAN コホート）～135.8（9.98）mm Hg（PMN コホート）の範囲であった。

表 2.7.6.3-3 Part A の疾患特性（安全性解析対象集団）

	Statistics	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)	Overall (N=21)
uPCR from 24-hour urine (mg/mg)	Mean (SD)	1.26 (0.473)	4.91 (5.252)	6.40 (4.517)	3.26 (1.710)	3.59 (3.219)
	Median	1.04	4.91	6.18	3.20	2.69
	Min, Max	0.903, 2.124	1.193, 8.620	1.176, 11.653	0.872, 6.553	0.872, 11.653
Mean of the 3-spot uPCR (mg/mg)	n	4	1	4	6	15
	Mean (SD)	0.99 (0.359)	6.15 (–)	8.15 (5.098)	1.82 (0.797)	3.57 (3.939)
	Median	0.931	6.149	9.996	1.619	1.590
	Min, Max	0.651, 1.449	6.149, 6.149	0.790, 11.826	1.119, 3.245	0.651, 11.826
Total protein from 24-hour urine (mg/day)	Mean (SD)	2974.2 (1235.04)	11293.5 (11587.36)	10577.4 (7226.14)	5026.5 (2717.08)	6358.6 (5581.49)
	Median	3360.5	11293.5	11280.0	4734.5	4116.0
	Min, Max	1095, 4116	3100, 19487	2635, 20160	1512, 9000	1095, 20160
Serum creatinine (mg/dL)	Mean (SD)	1.39 (0.458)	1.89 (0.990)	1.42 (0.353)	1.17 (0.960)	1.36 (0.702)
	Median	1.460	1.890	1.290	0.730	1.190
	Min, Max	0.82, 2.08	1.19, 2.59	1.04, 1.82	0.42, 2.92	0.42, 2.92
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Mean (SD)	67.68 (30.972)	55.60 (35.780)	54.92 (16.673)	102.35 (45.470)	76.70 (39.163)
	Median	56.900	55.600	56.700	114.350	70.800
	Min, Max	37.60, 112.20	30.30, 80.90	36.80, 71.40	29.10, 150.70	29.10, 150.70
Serum albumin (g/dL)	Mean (SD)	4.15 (0.602)	2.80 (0.424)	2.84 (1.031)	3.29 (0.704)	3.38 (0.880)
	Median	4.15	2.80	2.80	3.50	3.30
	Min, Max	3.3, 5.1	2.5, 3.1	1.4, 4.2	2.3, 4.1	1.4, 5.1
<LLN	n (%)	1 (16.7)	2 (100)	4 (80.0)	4 (50.0)	11 (52.4)
>ULN	n (%)	0	0	0	0	0
Systolic blood pressure (mm Hg)	Mean (SD)	119.8 (10.87)	130.0 (7.07)	135.8 (9.98)	127.6 (13.20)	127.6 (12.18)
	Median	118.5	130.0	131.0	131.5	130.0
	Min, Max	104, 136	125, 135	129, 153	101, 141	101, 153

	Statistics	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)	Overall (N=21)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	Mean (SD)	73.8 (7.86)	83.5 (2.12)	79.2 (11.65)	77.4 (8.81)	77.4 (8.85)
	Median	75.0	83.5	79.0	75.5	76.0
	Min, Max	63, 86	82, 85	62, 93	66, 94	62, 94
Years since diagnosis	Mean (SD)	4.71 (4.634)	5.73 (1.802)	6.11 (7.463)	8.63 (7.589)	6.63 (6.298)
	Median	3.88	5.73	2.22	7.52	5.28
	Min, Max	0.8, 13.4	4.5, 7.0	0.3, 18.1	0.2, 24.8	0.2, 24.8
C3 (mg/dL)	Mean (SD)	139.67 (35.842)	105.50 (0.707)	127.80 (23.037)	44.00 (42.278)	97.14 (54.470)
	Median	127.50	105.50	137.00	21.50	106.00
	Min, Max	97.0, 186.0	105.0, 106.0	99.0, 152.0	11.0, 116.0	11.0, 186.0
C1Q (mcg/mL)	n	0	2	0	0	2
	Mean (SD)	– (–)	135.5 (2.12)	– (–)	– (–)	135.5 (2.12)
	Median	–	135.5	–	–	135.5
	Min, Max	–, –	134, 137	–, –	–, –	134, 137
C3 nephritic factor						
Normal	n (%)	–	–	–	7 (87.5)	7 (33.3)
Equivocal	n (%)	–	–	–	0	0
High	n (%)	–	–	–	1 (12.5)	1 (4.8)
Anti-dsDNA						
Positive	n (%)	–	2 (100)	–	–	2 (9.5)
Negative	n (%)	–	0	–	–	0
Anti-PLA2R						
Positive	n (%)	–	–	4 (80.0)	0	4 (19.0)
Negative	n (%)	–	–	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (9.5)

C3G = C3 glomerulopathy; dsDNA = double-stranded DNA (deoxyribonucleic acid); eGFR = estimated glomerular filtration rate; IgAN = IgA nephropathy; LLN = lower limit of normal; LN = lupus nephritis; max = maximum; min = mininum; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PLA2R = phospholipase A2 receptor; PMN = primary membranous nephropathy; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio

Notes: Years since diagnosis = (randomization date - diagnosis date)/365.25; for serum albumin (g/dL), different limit ranges (2.9, 5.0), (3.4, 5.0), and (3.5, 5.5) are reported for results analyzed at different laboratories; Subject [redacted] in the PMN cohort had positive anti-PLA2R test at screening prior to baseline.

Source: APL2-201 Interim CSR Table 14.1.5.1.1

2.7.6.3.2.3　有効性

2.7.6.3.2.3.1　主要評価項目

2.7.6.3.2.3.1.1　尿中タンパク／クレアチニン比に基づくベースラインから Week 48 までのタンパク尿の変化量（24 時間蓄尿による評価）

主要評価項目は、24 時間蓄尿で評価した uPCR に基づくタンパク尿の変化量であった。24 時間蓄尿は 24 時間に排泄された全ての尿の採取と定義した。ベースラインからの変化量と変化率は以下の 2 つの方法で算出した（APL2-201 Interim CSR Section 11.4.1）。

1. ベースライン時の uPCR の平均値と Week 48 の uPCR の平均値の比較
2. 個々の被験者の uPCR のベースラインからの変化量及び変化率を算出後、その平均値を求める

主要評価項目の主要解析の結果（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）を表 2.7.6.3-4 に示す。

ITT 解析対象集団の C3G コホートでは、ベースラインから Week 48 までの 24 時間蓄尿で評価した uPCR に減少が認められた。uPCR の平均値（SD）はベースライン時に 3.26（1.71）mg/mg、Week 48 に 1.18（0.776）mg/mg であり、方法 1 を用いた uPCR の平均値のベースラインからの変化量（SE）は−2.08（0.293）mg/mg、ベースラインからの変化率（SE）は−63.80（8.999）%であった。方法 2 を用いた個々のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−2.03（2.020）mg/mg、個々のベースラインからの変化率の平均値（SD）は−50.89（39.146）%であった。いずれの解析方法でも、C3G コホートのベースラインからの変化量及び変化率は同様であった。

主要評価項目の感度解析（主解析は 1 日あたりの尿中タンパク量の排泄率のベースラインからの変化量、副次解析は 3 回の早朝第一尿に基づく uPCR のベースラインからの変化量）の結果は、主要評価項目の主要解析の結果と一致していた。

PP 解析対象集団の C3G コホートでは、ベースラインの 24 時間蓄尿で評価した uPCR の平均値は、ITT 解析対象集団の結果と概ね同様であった。

ITT 解析対象集団の C3G 以外のコホート（IgAN、PMN 及び LN）では、タンパク尿の意味のある減少は認められなかった。LN コホート及び PMN コホートでは、Week 48 の評価が可能な被験者は両コホート共に 1 例のみであった。IgAN コホートでは、最も多くの被験者が Part A を完了したが、Week 48 までのタンパク尿に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3-4 Part A のベースライン時及び Week 48 の 24 時間蓄尿で評価した uPCR（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）

Measurement	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)
ITT				
Baseline	n=6	n=2	n=5	n=8
uPCR, mg/mg, mean (SD) Min, max	1.26 (0.473) 0.903, 2.124	4.91 (5.252) 1.193, 8.620	6.40 (4.517) 1.176, 11.653	3.26 (1.710) 0.872, 6.553
Week 48	n=5	n=1	n=1	n=7
uPCR, mg/mg, mean (SD) Min, max	1.20 (0.478) 0.779, 1.813	8.98 (–) 8.976, 8.976	1.52 (–) 1.519, 1.519	1.18 (0.776) 0.339, 2.520
CFB in mean (SE) uPCR, mg/mg	−0.065 (0.214)	4.07 (–)	−4.89 (–)	−2.08 (0.293)
%CFB in mean (SE) uPCR	−5.15 (16.973)	82.94 (–)	−76.28 (–)	−63.80 (8.999)
Individual CFB in uPCR, mg/mg, mean (SD) Min, max	−0.14 (0.747) −1.275, 0.784	0.36 (–) 0.356, 0.356	0.34 (–) 0.343, 0.343	−2.03 (2.020) −6.168, 0.201
Individual %CFB in uPCR, mean (SD) Min, max	−1.10 (50.319) −60.0, 76.2	4.13 (–) 4.1, 4.1	29.17 (–) 29.2, 29.2	−50.89 (39.146) −94.1, 23.1
	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=4)	C3G (N=4)
PP				
Baseline	n=6	n=2	n=4	n=4
uPCR, mg/mg, mean (SD) Min, max	1.26 (0.473) 0.903, 2.124	4.91 (5.252) 1.193, 8.620	7.71 (3.977) 2.857, 11.653	3.46 (2.118) 1.744, 6.553
Week 48	n=5	n=1	n=0	n=4
uPCR, mg/mg, mean (SD) Min, max	1.20 (0.478) 0.779, 1.813	8.98 (–) 8.976, 8.976	(–) –, –	0.96 (0.702) 0.339, 1.689
CFB in mean (SE) uPCR, mg/mg	−0.065 (0.214)	4.07 (–)	– (–)	−2.50 (0.351)
%CFB in mean (SE) uPCR	−5.15 (16.973)	82.94 (–)	– (–)	−72.17 (10.143)
Individual CFB in uPCR, mg/mg, mean (SD) Min, max	−0.14 (0.747) −1.275, 0.784	0.36 (–) 0.356, 0.356	(–) –, –	−2.50 (2.454) −6.168, –1.005

Measurement	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)
Individual %CFB in uPCR, mean (SD)	−1.10 (50.319)	4.13 (–)	(–)	−65.39 (26.427)
Min, max	−60.0, 76.2	4.1, 4.1	–, –	−94.1, –37.3

%CFB = percentage change from baseline; C3G = C3 glomerulopathy; CFB = change from baseline; IgAN = IgA nephropathy; ITT = intent-to-treat; LN = lupus nephritis; max = maximum; min = minimum; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PMN = primary membranous nephropathy; PP = per-protocol; SD = standard deviation; SE = standard error; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio

Notes: Baseline is defined as the most recent nonmissing measurement prior to or on the first administration of study drug. In the C3G cohort, the following subjects had extended gaps in dosing during Part A: Subject [redacted] had a 3-month dosing gap; Subject [redacted] had a 13-day gap. In the PMN cohort, Subject [redacted] had an extended dosing gap of 4 months. The following subjects discontinued from pegcetacoplan: Subject [redacted] (IgAN cohort) stopped study drug after Week 44, Subject [redacted] (IgAN cohort) stopped study drug after Week 48, Subject [redacted] (LN cohort) stopped study drug at Week 16, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 24, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 22, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 16, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug after Week 48, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 26, and Subject [redacted] (C3G cohort) stopped study drug after Week 24. Subject [redacted] had both a Week-48 visit and an early termination visit.

Sources: APL2-201 Interim CSR Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.2

2.7.6.3.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.3.2.3.2.1 推算糸球体濾過量の安定又は改善

ベースラインから Week 48 までの eGFR の安定又は改善（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.3-5 に示す。

C3G コホートでは、8 例中 6 例で Week 48 に eGFR の安定（5 例）又は改善（1 例）が認められた。8 例中 1 例に eGFR のベースラインからの 25%超の低下が認められたが、eGFR は基準値範囲内（60 mL/min/1.73 m^2 以上）であった。

IgAN コホートでは、6 例中 3 例で Week 48 に eGFR の安定が認められ、3 例で Week 48 に eGFR の悪化が認められた。LN コホート及び PMN コホートでは、Week 48 を完了した被験者数が少なかったため（それぞれ 0 例及び 1 例）、eGFR の安定又は改善の評価は困難であった。

表 2.7.6.3-5 Part A のベースラインから Week 48 までの eGFR の安定又は改善（ITT 解析対象集団）

Analysis visit	Category	Statistics	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)
Week 48	Stable GFR: no more than 25% (+/–) change	n (%)	3 (50.0)	0	1 (20.0)	5 (62.5)
	Improvement in GFR: >25% increase	n (%)	0	0	0	1 (12.5)
	Worsening of GFR: >25% decrease	n (%)	3 (50.0)	0	1 (20.0)	1 (12.5)
	Stabilized or Improved eGFR: ≤25% decrease	n (%)	3 (50.0)	0	1 (20.0)	6 (75.0)

C3G = C3 glomerulopathy; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GFR = glomerular filtration rate; IgAN = IgA nephropathy; ITT = intent-to-treat; LN = lupus nephritis; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PMN = primary membranous nephropathy

Notes: In the C3G cohort, the following subjects had extended gaps in dosing during Part A: Subject [redacted] had a 3-month dosing gap; Subject [redacted] had a 13-day gap. In the PMN cohort, Subject [redacted] had an extended dosing gap of 4 months. The following subjects discontinued from pegcetacoplan: Subject [redacted] (IgAN cohort) stopped study drug after Week 44, Subject [redacted] (IgAN cohort) stopped study drug after Week 48, Subject [redacted] (LN cohort) stopped study drug at Week 16, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 24, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 22, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 16, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug after Week 48, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 26, and Subject [redacted] (C3G cohort) stopped study drug after Week 24.

Source: APL2-201 Interim CSR Table 14.2.3.2.1

2.7.6.3.2.3.2.2 補体バイオマーカー

ベースラインから Week 48 までの血清中 C3 濃度の変化量及び変化率（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.3-6 に示す。

ペグセタコプランの作用機序から予想されたとおり、全ての疾患コホートでベースラインから Week 48 の血清中 C3 濃度に上昇が認められた。LN コホートでは Week 48 の評価が可能な被験

者はいなかった。C3G コホートのベースラインからの平均変化率（SD）は 666.40（477.592）% であり、最も大きな上昇が認められた。

いずれの疾患コホートでも、C3a、AH50 及び CH50 に意味のある変化は認められなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.2.4.1）。

表 2.7.6.3-6　Part A のベースラインから Week 48 までの血清中 C3 濃度の変化量及び変化率（ITT 解析対象集団）

Measurement	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)
Baseline	n=6	n=2	n=5	n=8
C3, mg/dL, mean (SD)	139.67 (35.842)	105.50 (0.707)	127.80 (23.037)	44.00 (42.278)
Min, max	97.0, 186.0	105.0, 106.0	99.0, 152.0	11.0, 116.0
Week 48	n=6	n=0	n=1	n=7
C3, mg/dL, mean (SD)	292.83 (128.345)	– (–)	476.00 (–)	243.14 (115.212)
Min, max	184.0, 536.0	–	476.0, 476.0	82.0, 407.0
CFB, mg/dL, mean (SD)	153.17 (119.327)	– (–)	324.00 (–)	194.43 (91.882)
Min, max	4.0, 355.0	–	324.0, 324.0	71.0, 309.0
%CFB, mean (SD)	113.79 (73.097)	– (–)	213.16 (–)	666.40 (477.592)
Min, max	2.2, 196.1	–	213.2, 213.2	158.6, 1535.0

%CFB = percentage change from baseline; C3G = C3 glomerulopathy; CFB = change from baseline; IgAN = IgA nephropathy; ITT = intent-to-treat; LN = lupus nephritis; max = maximum; min = minimum; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PMN = primary membranous nephropathy; SD = standard deviation

Notes: Reference range: 90-180 mg/dL. For C3 (mg/gL), different limit ranges (71, 150), (90, 180), and (90, 200) are reported for results analyzed at different laboratories. Baseline is defined as the most recent nonmissing measurement prior to or on the first administration of study drug. In the C3G cohort, the following subjects had extended gaps in dosing during Part A: Subject [redacted] had a 3-month dosing gap; Subject [redacted] had a 13-day gap. In the PMN cohort, Subject [redacted] had an extended dosing gap of 4 months. The following subjects discontinued from pegcetacoplan: Subject [redacted] (IgAN cohort) stopped study drug after Week 44, Subject [redacted] (IgAN cohort) stopped study drug after Week 48, Subject [redacted] (LN cohort) stopped study drug at Week 16, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 24, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 22, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 16, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug after Week 48, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 26, and Subject [redacted] (C3G cohort) stopped study drug after Week 24.

Source: APL2-201 Interim CSR Table 14.2.4.1

2.7.6.3.2.3.2.3　血清中アルブミン濃度

ITT 解析対象集団の C3G コホートでは、血清中アルブミン濃度（基準値範囲：3.5～5.5 g/dL）の平均値（SD）はベースライン時に 3.29（0.704）g/dL であり、Week 48 に 3.94（0.526）g/dL に改善した。

C3G 以外のコホートでは、血清中アルブミン濃度に意味のある改善は認められなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.2.5.1）。

2.7.6.3.2.3.2.4 臨床的完全寛解

臨床的完全寛解を Week 48 のタンパク尿の正常化（uPCR が 200 mg/g 未満）と定義した。

ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団共に、いずれの疾患コホートでも臨床的完全寛解を達成した被験者はいなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.2.2.5.1、Table 14.2.2.5.2）。

2.7.6.3.2.3.2.5 レスポンダー解析

レスポンダー解析では、来院ごとに uPCR が 500 mg/g 未満の被験者数を要約すると共に、ベースラインから uPCR が 30%及び 50%減少した被験者数を要約した。Week 48 に uPCR がベースラインから 50%以上減少した場合を部分奏効と定義した。

レスポンダー及び uPCR がベースラインから 30%及び 50%減少を達成した被験者（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.3-7 に示す。

C3G コホートでは、8 例中 3 例が部分奏効を達成した。また、文献によっては C3G の完全寛解を uPCR が 500 mg/g 未満まで減少することと定義しているものもあるが、C3G コホートでは 8 例中 2 例が Week 48 に uPCR が 500 mg/g 未満まで減少した。

IgAN コホートでは 6 例中 1 例が部分奏効を達成した。PMN コホート及び LN コホートでは部分奏効を達成した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3-7 Part A のレスポンダー及び 24 時間蓄尿で評価した uPCR がベースラインから 30%及び 50%減少を達成した被験者（ITT 解析対象集団）

Clinical responder						
Analysis visit	uPCR (mg/g)	Statistics	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)
Baseline	<500	n (%)	0	0	0	0
	≥500	n (%)	6 (100)	2 (100)	5 (100)	8 (100)
Week 48	<500	n (%)	0	0	0	2 (25.0)
	≥500	n (%)	5 (83.3)	1 (50.0)	1 (20.0)	5 (62.5)
uPCR reduction from baseline by 30% and 50%						
Analysis visit	uPCR reduction from baseline	Statistics	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)
Week 48	<30%	n (%)	4 (66.7)	1 (50.0)	1 (20.0)	1 (12.5)
	≥30%	n (%)	1 (16.7)	0	0	6 (75.0)
	<50%	n (%)	4 (66.7)	1 (50.0)	1 (20.0)	4 (50.0)
	≥50%	n (%)	1 (16.7)	0	0	3 (37.5)

C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; ITT = intent-to-treat; LN = lupus nephritis; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PMN = primary membranous nephropathy; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio
Notes: 1 mg/g = 1000 mg/mg; in the C3G cohort, the following subjects had extended gaps in dosing during Part A: Subject [redacted] had a 3-month dosing gap; Subject [redacted] had a 13-day gap. In the PMN cohort, Subject [redacted] had an extended dosing gap of 4 months. The following subjects discontinued from pegcetacoplan: Subject [redacted] (IgAN cohort) stopped study drug after Week 44, Subject [redacted] (IgAN cohort) stopped study drug after Week 48, Subject [redacted] (LN cohort) stopped study drug at Week 16, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 24, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 22, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 16, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug after Week 48, Subject [redacted] (PMN cohort) stopped study drug prior to Week 26, and Subject [redacted] (C3G cohort) stopped study drug after Week 24. Subjects with an increase in uPCR were counted in the <30% category or the <50% category, respectively.
Sources: APL2-201 Interim CSR Table 14.2.2.6.1, Table 14.2.2.7.1

2.7.6.3.2.4 薬物動態

本試験に組み入れられた全ての被験者（21 例）が Week 24 までペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回皮下投与した。Week 24 以降は、360 mg の 1 日 1 回投与を継続するか、1080 mg の週 2 回投与に変更するか選択が可能であった。

PK 解析対象集団全体では、ペグセタコプランを 360 mg 用量で 1 日 1 回投与した後の血清中ペグセタコプラン濃度は、Week 4～8 の間に定常状態に達した（APL2-201 Interim CSR Figure 14.2.7.1.4.1.2）。

C3G コホートでは、Week 8～24 の血清中ペグセタコプランのトラフ濃度（中央値）は 347.0～703.0 µg/mL の範囲であった。360 mg の 1 日 1 回投与を継続した被験者では、Week 30～42 の血清中ペグセタコプランのトラフ濃度（中央値）は 188.0～702.0 µg/mL の範囲であった。1080 mg の週 2 回投与に変更した被験者では、Week 24～48 の血清中ペグセタコプランのトラフ濃度（中央値）は 458.0～618.0 µg/mL の範囲であった。

IgAN コホートでは、Week 8～30 の血清中ペグセタコプランのトラフ濃度（中央値）は 712.5～889.5 µg/mL の範囲であった。360 mg の 1 日 1 回投与を継続した被験者では、Week 36～48 の血清中ペグセタコプランのトラフ濃度（中央値）は 264.0～549.0 µg/mL の範囲であった。1080 mg の週 2 回投与に変更した被験者では、Week 36～48 の血清中ペグセタコプランのトラフ濃度（中央値）は 341.0～701.0 µg/mL の範囲であった。

PMN コホート及び LN コホートでは、全ての被験者が Part A を通じて 360 mg の 1 日 1 回投与を継続した。PMN コホートでは、Week 8～48 の血清中ペグセタコプランのトラフ濃度（中央値）は 344.0～846.0 µg/mL の範囲であった。LN コホートでは、Week 8～42 の血清中ペグセタコプランのトラフ濃度（中央値）は 407.0～787.0 µg/mL の範囲であった（APL2-201 Interim CSR Table 14.2.7.1.1）。

2.7.6.3.2.5 薬力学

有効性副次評価項目の項（2.7.6.3.2.3.2.2 項）で示した補体活性の結果の要約に加え、本試験では補体バイオマーカーである sC5b-9 及び C4 についても評価した。

PD 解析対象集団の全ての疾患コホートで、血清中 C4 濃度に臨床的に意味のある変化は認められなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.2.9.1.1、Figure 14.2.9.1.1）。

C3G コホートでは、ベースラインに血漿中 sC5b-9 濃度が高値であった被験者に、ペグセタコプラン投与による濃度の低下が認められた。

IgAN コホート及び PMN コホートでは、ベースラインに血漿中 sC5b-9 濃度が正常値であった被験者に、試験を通じて意味のある変化は認められなかった。

LN コホートでは、ベースラインに血漿中 sC5b-9 濃度がわずかに高値であった被験者に、重要な変化は認められなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.2.8.1.1、Figure 14.2.8.1.1）。

2.7.6.3.2.6 免疫原性

本試験で抗ペグセタコプランペプチド抗体反応は認められなかった。抗 PEG 抗体陽性の検体の割合は 34.6%と高かったが、陽性の結果のほとんどは、治験薬投与下で発現又は治験薬投与下で増強したものではなく、治験薬投与前に認められた抗 PEG 抗体に起因するものであった。安全性解析対象集団全体（21 例）で、4 例に治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体反応が、2 例に治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体反応が認められた。これらの抗体反応のほとんどは一過性で、1 評価時点のみの発現であった（APL2-201 Interim CSR Listing 16.2.6.6.1、Listing 16.2.6.6.2）。

全体として、認められた抗 PEG 抗体反応は、ペグセタコプランの PK、PD、有効性及び安全性プロファイルに顕著な影響を及ぼすものではなかった。

2.7.6.3.2.7 安全性

2.7.6.3.2.7.1 曝露状況

Part A の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3-8 に示す。

本試験では 21 例が組み入れられ、Week 24 までは全ての被験者がペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回投与した。Part A では、Week 24 以降はペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与に変更することが可能であり、21 例中 12 例（IgAN コホート 5 例、C3G コホート 7 例）が 1 回以上ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与した。

安全性解析対象集団全体の総曝露期間の平均値は 283.2（範囲：108～351）日であり、ペグセタコプラン 360 mg の 1 日 1 回投与を受けた被験者（21 例）の曝露期間の平均値は 226.9 日、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回投与を受けた被験者（12 例）の曝露期間の平均値は 91.3 日であった。

コホート別の曝露期間の平均値の内訳を以下に示す。

- C3G コホート：360 mg 1 日 1 回投与で 197.1 日、1080 mg 週 2 回投与で 126.7 日
- IgAN コホート：360 mg 1 日 1 回投与で 300.2 日、1080 mg 週 2 回投与で 41.8 日
- LN コホート：360 mg 1 日 1 回投与で 232.0 日
- PMN コホート：360 mg 1 日 1 回投与で 184.6 日

表 2.7.6.3-8 Part A の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Statistics	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)	Overall (N=21)
Total dose administered (mg)						
	Mean (SD)	115,800.0 (6760.59)	79,020.0 (57,275.65)	54,360.0 (38,588.07)	92,397.5 (31,754.77)	88,753.3 (36,826.01)
360 mg daily	n	6	2	5	8	21
	Mean (SD)	106,320.0 (14,686.35)	79,020.0 (57,275.65)	54,360.0 (38,588.07)	62,022.5 (28,648.32)	74,473.3 (35,671.91)
1080 mg twice weekly	n	5	0	0	7	12
	Mean (SD)	11,376.0 (11,892.54)	– (–)	– (–)	34,714.3 (22,102.02)	24,990.0 (21,501.30)
Duration of pegcetacoplan dosing (days) [a]						
	Mean (SD)	334.2 (12.97)	232.0 (168.29)	184.6 (88.68)	319.5 (58.40)	283.2 (90.69)
360 mg daily [b]	n	6	2	5	8	21
	Mean (SD)	300.2 (42.28)	232.0 (168.29)	184.6 (88.68)	197.1 (75.75)	226.9 (88.65)
1080 mg twice weekly [c]	n	5	0	0	7	12
	Mean (SD)	41.8 (36.13)	– (–)	– (–)	126.7 (71.80)	91.3 (72.10)
Number of subjects who received at least one infusion						
	n (%)	6 (100)	2 (100)	5 (100)	8 (100)	21 (100)
360 mg daily	n (%)	6 (100)	2 (100)	5 (100)	8 (100)	21 (100)
1080 mg twice weekly	n (%)	5 (83.3)	0	0	7 (87.5)	12 (57.1)
Number of subjects with all planned infusions administered						
	n (%)	2 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (12.5)	4 (19.0)
360 mg daily	n (%)	2 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (12.5)	4 (19.0)
1080 mg twice weekly	n (%)	3 (50.0)	0	0	3 (37.5)	6 (28.6)
Number of subjects with any infusions missed						
	n (%)	4 (66.7)	2 (100)	4 (80.0)	6 (75.0)	16 (76.2)
360 mg daily	n (%)	4 (66.7)	2 (100)	4 (80.0)	6 (75.0)	16 (76.2)
1080 mg twice weekly	n (%)	2 (33.3)	0	0	4 (50.0)	6 (28.6)

	Statistics	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)	Overall (N=21)
Number of subjects with at least one incomplete infusion						
	n (%)	1 (16.7)	0	0	2 (25.0)	3 (14.3)
360 mg daily	n (%)	0	0	0	2 (25.0)	2 (9.5)
1080 mg twice weekly	n (%)	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.8)

APL-2 = pegcetacoplan; C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; LN = lupus nephritis; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PMN = primary membranous nephropathy; SD = standard deviation

a) Duration of APL-2 dosing (days) = last infusion date - first infusion date + 1.

b) Duration of 360 mg daily dosing (days) = last infusion date - first infusion date + 1.

c) Duration of 1080 mg twice-weekly dosing (days) = last infusion date - first infusion date + 3.

Notes: If the investigator instructed the subject to stop taking study medication for a time (eg, because of an adverse event), then this period was not included in the denominator for the exposure calculation. A subject had all planned infusions administered if there were neither missing infusions nor incomplete infusions.

Source: APL2-201 Interim CSR Table 14.1.9.1.1

2.7.6.3.2.7.2 有害事象

2.7.6.3.2.7.2.1 有害事象発現例数の概要

Part A の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3-9 に示す。

安全性解析対象集団全体で 1 件以上の TEAE が 19 例（90.5%）に認められた。発現した TEAE の多くは重症度が軽度（8 例、38.1%）又は中等度（7 例、33.3%）であり、重度の TEAE が認められたのは 4 例（19.0%、IgAN コホート 1 例、PMN コホート 3 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE が 15 例（71.4%）に認められた。

注射部位反応に該当する TEAE が 9 例（42.9%）に認められ、いずれも注入手技との関連を「関連あり」と判断された。

重篤な TEAE が PMN コホートの 4 例（80.0%）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

Part A の期間中に TEAE により 8 例（38.1%）が治験薬の投与を中断したが、TEAE により治験薬の投与中止又は試験中止に至った被験者はおらず、死亡の報告もなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.1.1）。

表 2.7.6.3-9 Part A の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）

	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)	Overall (N=21)
	n (%)				
All TEAEs	5 (83.3)	1 (50.0)	5 (100)	8 (100)	19 (90.5)
Maximum severity of TEAEs					
Mild	3 (50.0)	1 (50.0)	0	4 (50.0)	8 (38.1)
Moderate	1 (16.7)	0	2 (40.0)	4 (50.0)	7 (33.3)
Severe	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	4 (19.0)
Pegcetacoplan-related TEAEs	3 (50.0)	1 (50.0)	3 (60.0)	8 (100)	15 (71.4)
Injection site reaction					
Yes	4 (66.7)	0	1 (20.0)	4 (50.0)	9 (42.9)
No	1 (16.7)	1 (50.0)	4 (80.0)	4 (50.0)	10 (47.6)
Infusion-related TEAEs	4 (66.7)	0	1 (20.0)	4 (50.0)	9 (42.9)
Serious TEAE	0	0	4 (80.0)	0	4 (19.0)
TEAE leading to dose interruption	2 (33.3)	0	3 (60.0)	3 (37.5)	8 (38.1)

AE = adverse event; C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; LN = lupus nephritis; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PMN = primary membranous nephropathy; TEAE = treatment emergent adverse event

Notes: If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count and all occurrences are counted each time in the total events count. All TEAEs are presented only once in the total unique events count. A treatment-related AE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of possibly related, probably related, definitely related, or not reported. Any AEs with a missing or unknown severity are considered as severe. If a relationship of treatment or infusion to AE is missing/unknown, it will be counted as definitely related.

Source: APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.1.1

2.7.6.3.2.7.2.2 比較的よくみられる有害事象

Part A で比較的よくみられた TEAE（全被験者の 10%以上に発現）（安全性解析対象集団）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.3-10 に示す。

安全性解析対象集団全体で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」で、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。これらの SOC に該当する TEAE は LN コホート以外の全ての疾患コホートで認められた。

安全性解析対象集団全体で比較的よくみられた TEAE（全被験者の 10%以上に発現）は、上気道感染（5 例、23.8%）、注射部位紅斑、悪心及び頭痛（各 4 例、19.0%）、上咽頭炎、副鼻腔炎、注射部位そう痒感、下痢、嘔吐、浮動性めまい、片頭痛及び急性腎障害（各 3 例、14.3%）であった。

表 2.7.6.3-10 Part A で全被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	IgAN (N=6)	LN (N=2)	PMN (N=5)	C3G (N=8)	Overall (N=21)
	n (%)				
Any TEAE	5 (83.3)	1 (50.0)	5 (100)	8 (100)	19 (90.5)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	0	4 (80.0)	7 (87.5)	14 (66.7)
上気道感染	2 (33.3)	0	1 (20.0)	2 (25.0)	5 (23.8)
上咽頭炎	0	0	2 (40.0)	1 (12.5)	3 (14.3)
副鼻腔炎	0	0	0	3 (37.5)	3 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	0	2 (40.0)	7 (87.5)	13 (61.9)
注射部位紅斑	2 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (12.5)	4 (19.0)
注射部位そう痒感	0	0	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (14.3)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (50.0)	2 (40.0)	4 (50.0)	8 (38.1)
悪心	1 (16.7)	0	0	3 (37.5)	4 (19.0)
下痢	0	0	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (14.3)
嘔吐	0	0	0	3 (37.5)	3 (14.3)
神経系障害	2 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)	3 (37.5)	8 (38.1)
頭痛	0	1 (50.0)	0	3 (37.5)	4 (19.0)
浮動性めまい	1 (16.7)	0	1 (20.0)	1 (12.5)	3 (14.3)
片頭痛	1 (16.7)	0	0	2 (25.0)	3 (14.3)
腎および尿路障害	0	0	3 (60.0)	1 (12.5)	4 (19.0)
急性腎障害	0	0	3 (60.0)	0	3 (14.3)

C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; LN = lupus nephritis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PMN = primary membranous nephropathy; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event

Notes: Adverse events were coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA Version 23.0. If a subject had multiple occurrences of a TEAE, the subject was presented only once in the subject count column for a given System Organ Class and Preferred Term.

Source: APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.2.1

2.7.6.3.2.7.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

安全性解析対象集団全体で治験薬と関連ありと判断された TEAE が 15 例（71.4%）に認められた。

C3G コホートでは 8 例中 8 例（100%）に 1 件以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE は副鼻腔炎、疲労及び嘔吐（各 2 例、25.0%）であった。その他の治験薬と関連ありと判断された TEAE は 1 例のみに発現した。

IgAN コホートでは 6 例中 3 例（50.0%）、LN コホートでは 2 例中 1 例（50.0%）、PMN コホートでは 5 例中 3 例（60.0%）に 1 件以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。いずれのコホートでも 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.3.1）。

2.7.6.3.2.7.2.4　重症度別の有害事象

安全性解析対象集団全体で認められた TEAE の多くは、重症度が軽度（8 例、38.1%）又は中等度（7 例、33.3%）であり、重度の TEAE が認められたのは 4 例（19.0%、IgAN コホート 1 例、PMN コホート 3 例）であった。

IgAN コホートの 6 例中 1 例（16.7%）に重度の TEAE［そう痒症（非重篤）］が認められた。

PMN コホートの 5 例中 3 例（60.0%）に重度の TEAE が認められ、PT の内訳は蜂巣炎（非重篤）、急性呼吸不全（重篤）、急性腎障害（重篤）、クレブシエラ菌性肺炎（非重篤）及び胆嚢炎（重篤）（各 1 例、20.0%）であった。なお、急性呼吸不全、急性腎障害及びクレブシエラ菌性肺炎は同一被験者に発現した（APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.4.1、Listing 16.2.7.1）。

2.7.6.3.2.7.2.5　注射部位反応に該当する有害事象

注射部位反応はペグセタコプランの皮下投与でよくみられる副反応であり、本申請では MedDRA 高位語の「注射部位反応」及び「注入部位反応」に分類される事象を注射部位反応に該当する TEAE として要約した。

安全性解析対象集団全体で注射部位反応に該当する TEAE が 9 例（42.9%）に認められ、いずれも注入手技との関連を「関連あり」と判断された。

最もよくみられた注射部位反応に該当する TEAE は注射部位紅斑（4 例、19.0%）で、次いで注射部位不快感、注射部位硬結及び注射部位発疹（各 2 例、9.5%）であった。その他に 2 例以上に認められた注射部位反応に該当する TEAE はなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.8.1）。

2.7.6.3.2.7.2.6　死亡

Part A の期間中に死亡の報告はなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.7.1）。

2.7.6.3.2.7.2.7 重篤な有害事象

PMN コホートの 4 例に 9 件の重篤な TEAE が発現した。その他の疾患コホートでは重篤な TEAE は認められなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.9.1）。

1 例に重篤な急性腎障害が Day 144 に発現した。本事象の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。本事象は Day 148 に消失した。

1 例に重篤な水分過負荷、ネフローゼ症候群、慢性閉塞性肺疾患及び急性腎障害が Day 144 に発現した。これらの事象はいずれも重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。水分過負荷及び急性腎障害は Day 151 に、ネフローゼ症候群及び慢性閉塞性肺疾患は Day 155 に消失した。

1 例に重篤な胆嚢炎が Day 108 に発現した。本事象の重症度は重度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。本事象は Day 114 に消失した。

1 例に高カルシウム血症及び急性腎障害が Day 24 に、急性呼吸不全が Day 174 に発現した。高カルシウム血症の重症度は中等度、急性腎障害及び急性呼吸不全の重症度は重度であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。高カルシウム血症及び急性腎障害は Day 29 に、急性呼吸不全は Day 185 に消失した（APL2-201 Interim CSR Listing 16.2.7.2）。

2.7.6.3.2.7.2.8 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

Part A の期間中に TEAE により治験薬の投与中止又は試験中止に至った被験者はいなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.5.1、Listing 16.2.7.3）。

安全性解析対象集団全体で 8 例（38.1%）に治験薬の投与中断に至った TEAE が認められた。コホート別の内訳は、C3G コホートで 3 例（37.5%）、PMN コホートで 3 例（60.0%）及び IgAN コホートで 2 例（33.3%）であり、LN コホートでは治験薬の投与中断に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。各コホートで認められた治験薬の投与中断に至った TEAE は、C3G コホートで悪心、嘔吐、注射部位発疹、不安及びうつ病が各 1 例、PMN コホートで急性腎障害が 2 例、並びにアレルギー性皮膚炎、胆嚢炎、胆石症及び急性呼吸不全が各 1 例、IgAN コホートでそう痒症及び発疹が各 1 例であった（APL2-201 Interim CSR Table 14.3.1.6.1）。

2.7.6.3.2.7.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.3.2.7.3.1 臨床検査値

LN コホートでは Week 48 に臨床検査の評価が可能な被験者はいなかった。全体として、臨床検査の結果にペグセタコプランの影響を示唆する臨床的に意味のある傾向は認められなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.3.2.1.1.1、Table 14.3.2.2.1.1、Table 14.3.2.4.1.1）。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査では、いくつかの検査項目に関する TEAE が認められたが、ほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係があると考えられるものは少なく、基礎疾患の腎臓病に起因するものであった。

2.7.6.3.2.7.3.2 バイタルサイン、身体所見及び心電図検査

全体として、バイタルサイン、身体所見及び心電図の結果にペグセタコプランの影響を示唆する臨床的に意味のある傾向は認められなかった（APL2-201 Interim CSR Table 14.3.2.5.1、Table 14.3.2.6.1.1、Listing 16.2.8.7）。

バイタルサイン、身体所見及び心電図検査では、いくつかの検査項目に関する TEAE が認められたが、ほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係があると考えられるものは少なかった。

2.7.6.3.2.8 Part A の結論

本試験の Part A では、ペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回投与し、Week 24 以降は 1080 mg を週 2 回投与に変更可能とした。C3G コホートで、有効性主要評価項目であるベースラインから Week 48 までのタンパク尿の減少が達成された。

C3G 患者を対象とした本試験の結果は、C3G の治療薬としてのペグセタコプランの開発を後押しするものであった。また、C3G 同様、C3 分解産物の腎臓への沈着が疾患進行の主な要因であると考えられている一次性又は特発性の免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎等についても同様の有効性が期待される。本試験では、LN、PMN 及び IgAN の患者においてタンパク尿の改善は認められなかったが、これは試験組入れ時に持続的な補体活性化がみられない患者を組み入れたことに起因している可能性がある。全体として、ペグセタコプランの忍容性は良好であり、ペグセタコプランの投与は C3G 及びその他の補体活性が疾患進行要因である腎臓病の治療に、臨床的に意味のあるかつ重要なベネフィットをもたらすことが示された。

2.7.6.3.3 Part B の結果の要約

2.7.6.3.3.1 被験者の内訳

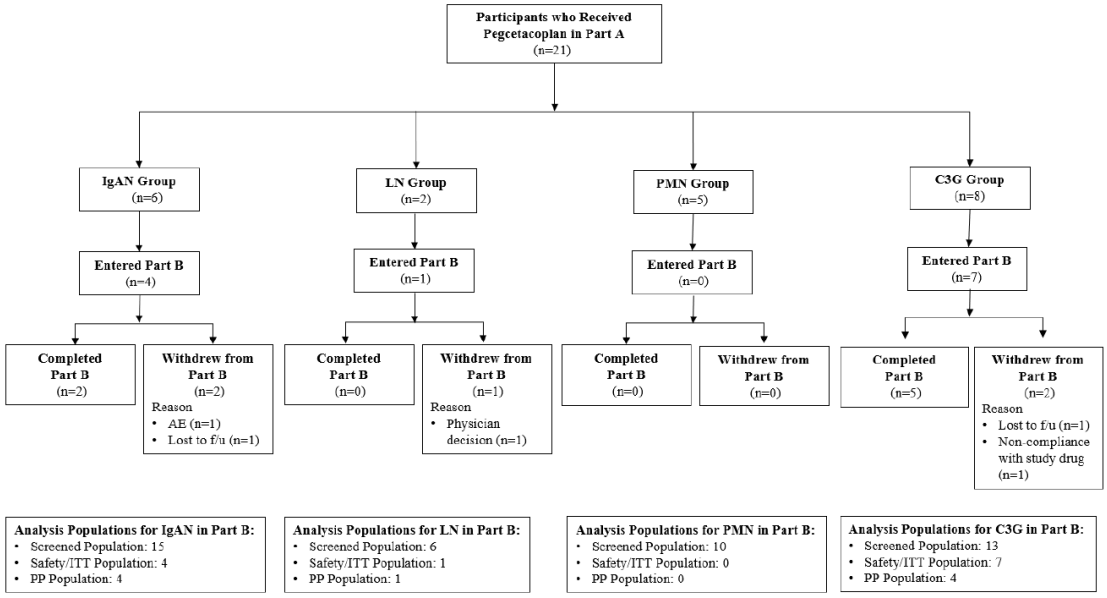
Part A 及び Part B の被験者の内訳（スクリーニング集団）を図 2.7.6.3-1 に示す。

Part A を完了した 13 例のうち PMN コホートの 1 例を除く 12 例（IgAN コホート 4 例、LN コホート 1 例及び C3G コホート 7 例）が Part B に移行し、1 回以上のペグセタコプラン投与を受け、安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団に含めた。このうち、有効性評価に影響する可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた C3G コホートの 3 例を除く 9 例（IgAN コホート 4 例、LN コホート 1 例及び C3G コホート 4 例）を PP 解析対象集団に含めた（APL2-201 Final CSR Table 14.1.1、Listing 16.2.2）。

C3G コホートでは、7 例中 5 例が Part B を完了し、2 例が追跡不能及び治験薬投与不遵守のため試験を中止した。IgAN コホートでは、4 例中 2 例が Part B を完了し、2 例が有害事象及び追跡不能のため試験を中止した。LN コホートの 1 例は、治験担当医師の判断により試験を中止した。Part B でのペグセタコプランの有効性については、C3G コホートの 7 例の結果を中心に評価

した。安全性については、コホートに関わらず、Part B に移行した全 12 例を含めた安全性解析対象集団を対象に評価した。

図 2.7.6.3-1 Part A から Part B 完了までの被験者の内訳及び主な中止理由（スクリーニング集団）



AE = adverse event; C3G = C3 glomerulopathy; f/u = follow-up; IgAN = IgA nephropathy; ITT = intent-to-treat; LN = lupus nephritis; n = number of evaluable subjects; PMN = primary membranous nephropathy; PP = per-protocol
Source: APL2-201 Final CSR Table 14.1.1

2.7.6.3.3.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

Part B の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3-11 に示す。

C3G コホート（7 例）のスクリーニング時の年齢の平均値（SD）は 23.3（9.03）歳（範囲：17～43 歳）であり、4 例（57.1%）が女性で、5 例（71.4%）が白人であった。IgAN コホート（4 例）のスクリーニング時の年齢の平均値（SD）は 46.8（16.46）歳（範囲：25～63 歳）であり、全 4 例が白人男性であった。LN コホートの 1 例は 37 歳男性であった（APL2-201 Final CSR Listing 16.2.4.1）。

表 2.7.6.3-11 Part B の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	Statistics	IgAN (N=4)	C3G (N=7)
Age at screening (years)	Mean (SD)	46.8 (16.46)	23.3 (9.03)
	Median	49.5	22.0
	Min, max	25, 63	17, 43

	Statistics	IgAN (N=4)	C3G (N=7)
≤65	n (%)	4 (100)	7 (100)
Sex			
Male	n (%)	4 (100)	3 (42.9)
Female	n (%)	0	4 (57.1)
Race			
Black or African American	n (%)	0	1 (14.3)
White	n (%)	4 (100)	5 (71.4)
Other	n (%)	0	1 (14.3)
BMI (kg/m^2) [a]	n	2	6
	Mean (SD)	25.30 (1.595)	26.26 (5.200)
	Median	25.30	24.21
	Min, max	24.2, 26.4	20.1, 32.9

BMI = body mass index; C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; max = maximum; min = minimum; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; SD = standard deviation
a) BMI (kg/m^2) = weight (kg)/(height (m))^2
Notes: One participant in the C3G cohort was Hispanic or Latino. If baseline height was missing, the earliest postbaseline height was used. The participant in the lupus nephritis cohort was not included in the table but was listed in the listings.
Source: APL2-201 Final CSR Table 14.1.3.1

2.7.6.3.3.3 有効性

2.7.6.3.3.3.1 尿中タンパク／クレアチニン比に基づくタンパク尿の経時的な減少（24 時間蓄尿による評価）

uPCR に基づくタンパク尿の経時的な変化量（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）を表 2.7.6.3-12 に示す。なお、IgAN コホートについては、ITT 解析対象集団と PP 解析対象集団の対象被験者が同一であるため、ITT 解析対象集団の結果のみを示した。

ITT 解析対象集団の C3G コホートでは、Part A で認められたタンパク尿の減少（改善）が Part B を通じて持続した。uPCR の Part A ベースラインからの平均変化率は、Week 48（Part A 終了時）に–50.89%、Week 144 に–60.24%であった。C3G コホートでは、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団で同様の結果が認められ、全般にタンパク尿が持続的に減少した。

ITT 解析対象集団の IgAN コホートでは、4 例中 2 例が Part B の期間中に試験を中止した。試験を継続した 2 例については、Part A のベースラインと比較して約 50%の減少が試験を通じて認められた。

表 2.7.6.3-12 24 時間蓄尿で評価した uPCR（mg/mg）の測定値及びベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）

	ITT population				PP population	
	IgAN		C3G		C3G	
Statistics	Part B (N=4)	Part A + B (N=4)	Part B (N=7)	Part A + B (N=7)	Part B (N=4)	Part A + B (N=4)
Part A baseline, n		4		7		4
Observed mean (SD)		1.4075 (0.53195)		3.2144 (1.84195)		3.4625 (2.11812)
Observed median		1.2720		2.8590		2.7765
Observed min, max		0.962, 2.124		0.872, 6.553		1.744, 6.553
Part B baseline [a], n	4	4	7	7	4	4
Observed mean (SD)	1.0410 (0.38228)	1.0410 (0.38228)	1.1797 (0.77578)	1.1797 (0.77578)	0.9638 (0.70237)	0.9638 (0.70237)
Observed median	0.8890	0.8890	1.0730	1.0730	0.9135	0.9135
Observed min, max	0.779, 1.607	0.779, 1.607	0.339, 2.520	0.339, 2.520	0.339, 1.689	0.339, 1.689
CFB mean (SD)		−0.3665 (0.62559)		−2.0347 (2.02039)		−2.4988 (2.45365)
CFB median		−0.1510		−1.4170		−1.4110
CFB min, max		−1.275, 0.111		−6.168, 0.201		−6.168, −1.005
%CFB mean (SD)		−20.43 (29.777)		−50.89 (39.146)		−65.39 (26.427)
%CFB median		−14.55		−49.56		−65.06
%CFB min, max		−60.0, 7.4		−94.1, 23.1		−94.1, −37.3
Part B week 144 [b], n	2	2	5	5	3	3
Observed mean (SD)	0.4260 (0.24466)	0.4260 (0.24466)	1.8818 (1.87173)	1.8818 (1.87173)	1.7913 (2.56188)	1.7913 (2.56188)
Observed median	0.4260	0.4260	1.3750	1.3750	0.5110	0.5110
Observed min, max	0.253, 0.599	0.253, 0.599	0.122, 4.741	0.122, 4.741	0.122, 4.741	0.122, 4.741
CFB mean (SD)	−0.4630 (0.18809)	−1.1170 (1.06632)	0.7826 (2.07154)	−1.9052 (0.33612)	1.0693 (2.86864)	−1.9273 (0.37649)
CFB median	−0.4630	−1.1170	0.1400	−1.8120	−0.2170	−1.8120
CFB min, max	−0.596, −0.330	−1.871, −0.363	−0.931, 4.356	−2.348, −1.585	−0.931, 4.356	−2.348, −1.622
%CFB mean (SD)	−52.86 (24.521)	−62.91 (35.606)	215.63 (514.977)	−60.24 (28.017)	334.28 (690.347)	−67.59 (35.016)
%CFB median	−52.86	−62.91	5.56	−61.09	−64.01	−82.13
%CFB min, max	−70.2, −35.5	−88.1, −37.7	−64.6, 1131.4	−93.0, −27.7	−64.6, 1131.4	−93.0, −27.7

%CFB = percentage change from baseline; C3G = C3 glomerulopathy; CFB = change from baseline; IgAN = IgA nephropathy; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PP = per-population; SD = standard deviation; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio

a) Proteinuria results at part B baseline were the same as part A week 48 results, which was the most recent non-missing measurement prior to the first done of part B.

b) A 24-hour urine collection was not scheduled for part B week 156. Thus, part B week 144 data is presented in the table.

Notes: Part B baseline was defined as the most recent non-missing measurement prior to or on the first administration of study drug during part B; part A baseline was defined as the most recent non-missing measurement prior to or on the first administration of study drug (study day 1). Part A + B refers to the entire study. The participant in the lupus nephritis cohort was not included in the table but was listed in the listings.

Sources: APL2-201 Final CSR Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2

2.7.6.3.3.3.2 推算糸球体濾過量の安定又は改善

ベースラインからの経時的な eGFR の安定又は改善（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.3-13 に示す。

C3G コホートでは、eGFR が試験期間を通して安定し、Week 156 に 5 例中 4 例で、Week 168 に 3 例中 3 例で eGFR の安定又は改善（ベースラインと比較して 25%以下の低下）が認められた。eGFR の Part A のベースラインからの平均変化率（SD）は、Week 156 に−9.92（18.609）%、Week 168 に−4.14（3.400）%であった（APL2-201 Final CSR Table 14.2.4.1.1）。

IgAN コホートでは、Week 156 に 1 例中 1 例で、Week 168 に 2 例中 2 例で eGFR の安定又は改善が認められた。

表 2.7.6.3-13 ベースラインからの経時的な eGFR の安定又は改善（ITT 解析対象集団）

Analysis visit	Category	Statistics	IgAN		C3G	
			Part B (N=4)	Part A + B (N=4)	Part B (N=7)	Part A + B (N=7)
Part B baseline		n		4		7
	Stable eGFR: ≤25% (±) change	n (%)		3 (75.0)		5 (71.4)
	Improvement in eGFR: >25% increase	n (%)		0		1 (14.3)
	Worsening of eGFR: >25% decrease	n (%)		1 (25.0)		1 (14.3)
	Stabilized or improved eGFR: ≤25% decrease	n (%)		3 (75.0)		6 (85.7)
Part B week 72		n	2	2	5	5
	Stable eGFR: ≤25% (±) change	n (%)	2 (100)	2 (100)	3 (60.0)	5 (100)
	Improvement in eGFR: >25% increase	n (%)	0	0	1 (20.0)	0
	Worsening of eGFR: >25% decrease	n (%)	0	0	1 (20.0)	0
	Stabilized or improved eGFR: ≤25% decrease	n (%)	2 (100)	2 (100)	4 (80.0)	5 (100)
Part B week 156		n	1	1	5	5
	Stable eGFR: ≤25% (±) change	n (%)	1 (100)	1 (100)	3 (60.0)	4 (80.0)
	Improvement in eGFR: >25% increase	n (%)	0	0	1 (20.0)	0
	Worsening of eGFR: >25% decrease	n (%)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)
	Stabilized or improved eGFR: ≤25% decrease	n (%)	1 (100)	1 (100)	4 (80.0)	4 (80.0)

Analysis visit	Category	Statistics	IgAN		C3G	
			Part B (N=4)	Part A + B (N=4)	Part B (N=7)	Part A + B (N=7)
Part B week 168 [a]		n	2	2	3	3
	Stable eGFR: ≤25% (±) change	n (%)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (100)
	Improvement in eGFR: >25% increase	n (%)	0	0	0	0
	Worsening of eGFR: >25% decrease	n (%)	0	0	0	0
	Stabilized or improved eGFR: ≤25% decrease	n (%)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (100)

C3G = C3 glomerulopathy; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IgAN = IgA nephropathy; ITT = intent-to-treat; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort

a) Part B week 168 data is included because there is only 1 participant in the IgAN cohort at part B week 156 data for this endpoint.

Notes: The percentage at each time point should be based on the total number of available assessments. Part A + B refers to the entire study. The participant in the lupus nephritis cohort was not included in the table but was listed in the listings.

Source: APL2-201 Final CSR Table 14.2.4.2

2.7.6.3.3.3.3 補体バイオマーカー

ベースラインからの経時的な血清中 C3 濃度の変化量及び変化率（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.3-14 に示す。

C3G コホート及び IgAN コホート共に、ペグセタコプランの作用機序から予想された血清中 C3 濃度の上昇は、試験を通して認められた。C3G コホートでは、Part A のベースラインからの C3 濃度の平均変化率（SD）が Week 156 に 481.37（413.475）%であった（APL2-201 Final CSR Table 14.2.5）。

表 2.7.6.3-14 ベースラインからの経時的な血清中 C3 濃度（mg/dL）の変化量及び変化率（ITT 解析対象集団）

Statistics	IgAN		C3G	
	Part B (N=4)	Part A + B (N=4)	Part B (N=7)	Part A + B (N=7)
Part A baseline, n		4		7
Observed mean (SD)		147.00 (43.612)		48.71 (43.335)
Observed min, max		97.0, 186.0		11.0, 116.0
Part A week 48, n		4		7
Observed mean (SD)		319.50 (150.188)		243.14 (115.212)
Observed min, max		190.0, 536.0		82.0, 407.0
CFB mean (SD)		172.50 (143.537)		194.43 (91.882)
CFB min, max		4.0, 355.0		71.0, 309.0
%CFB mean (SD)		125.73 (86.630)		666.40 (477.592)
%CFB min, max		2.2, 196.1		158.6, 1535.0

Statistics	IgAN		C3G	
	Part B (N=4)	Part A + B (N=4)	Part B (N=7)	Part A + B (N=7)
Part B baseline, n	4	4	7	7
Observed mean (SD)	360.00 (117.283)	360.00 (117.283)	249.86 (122.078)	249.86 (122.078)
Observed min, max	265.0, 524.0	265.0, 524.0	82.0, 407.0	82.0, 407.0
CFB mean (SD)		213.00 (115.862)		201.14 (102.574)
CFB min, max		79.0, 343.0		71.0, 354.0
%CFB mean (SD)		159.67 (97.949)		699.97 (551.384)
%CFB min, max		42.5, 275.3		158.6, 1770.0
Part B week 156, n	1	1	4	4
Observed mean (SD)	280.00 (–)	280.00 (–)	170.75 (50.235)	170.75 (50.235)
Observed min, max	280.0, 280.0	280.0, 280.0	118.0, 219.0	118.0, 219.0
CFB mean (SD)	−84.00 (–)	183.00 (–)	−50.75 (75.115)	117.75 (73.866)
CFB min, max	−84.0, −84.0	183.0, 183.0	−162.0, 3.0	22.0, 196.0
%CFB mean (SD)	−23.08 (–)	188.66 (–)	−17.53 (24.975)	481.37 (413.475)
%CFB min, max	−23.1, −23.1	188.7, 188.7	−54.0, 2.6	19.0, 852.2

%CFB = percentage change from baseline; C3G = C3 glomerulopathy; CFB = change from baseline; IgAN = IgA nephropathy; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; SD = standard deviation

Notes: Part B baseline was defined as the most recent non-missing measurement prior to or on the first administration of study drug during part B; part A baseline was defined as the most recent non-missing measurement prior to or on the first administration of study drug (study day 1). Part A + B refers to the entire study. The participant in the lupus nephritis cohort was not included in the table but was listed in the listings.

Source: APL2-201 Final CSR Table 14.2.5

2.7.6.3.3.3.4 血清中アルブミン濃度

ITT 解析対象集団の C3G コホートでは、Part A に認められた血清中アルブミン濃度の上昇は、試験を通して持続した。Part A のベースラインからの血清中アルブミン濃度の平均変化率（SD）は Week 156 に 30.42（28.848）%であった（APL2-201 Final CSR Table 14.2.6.1）。

2.7.6.3.3.3.5 臨床的完全寛解

臨床的完全寛解は、Part A と同様にタンパク尿の正常化（uPCR が 200 mg/g 未満）と定義した。ITT 解析対象集団の C3G コホートでは、Part B の Week 96 に 1 例が臨床的完全寛解を達成し、試験終了時まで持続した（APL2-201 Final CSR Table 14.2.1.2）。

2.7.6.3.3.3.6 レスポンダー解析

レスポンダー解析は、Part A と同様に要約し、uPCR がベースラインから 50%以上減少した場合を部分奏効と定義した。ITT 解析対象集団の C3G コホートでは、Part B のベースラインに 7 例中 3 例が部分奏効を達成した。Part B のベースラインで既に 7 例中 2 例が uPCR 500 mg/g 未満を達成し、そのうち 1 例は Week 168 まで持続した（APL2-201 Final CSR Table 14.2.1.3、Table 14.2.1.4.1）。

2.7.6.3.3.4 薬物動態

PK 解析対象集団のいずれの疾患コホートでも、治験薬の投与を遵守した被験者では、血清中ペグセタコプラン濃度が Part A に定常状態に達し、Part B を通して維持された。血清中ペグセタコプラン濃度は、ペグセタコプランを皮下投与した過去の各試験の結果と一貫していた（APL2-201 Final CSR Figure 14.2.8.4.1）。

2.7.6.3.3.5 薬力学

ペグセタコプランの作用機序から予想されたとおり、ITT 解析対象集団のいずれの疾患コホートでも血清中 C3 濃度の臨床的に意味のある上昇、及び血漿中 sC5b-9 濃度の臨床的に意味のある低下が認められ、試験期間を通して維持された。C3a、C4、C5a、AH50、及び CH50 にペグセタコプランの投与による意味のある変化は認められなかった（APL2-201 Final CSR Table 14.2.5）。

2.7.6.3.3.6 免疫原性

安全性解析対象集団の C3G コホートでは、Part A の治験薬投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体が陽性の被験者はおらず、抗 PEG 抗体が陽性の被験者が 2 例（28.6%）認められた。治験薬投与下の抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現率及び治験薬投与前又は投与後の陽性率はいずれも 42.9%（3/7 例）であった。治験薬投与下の抗 PEG 抗体の発現率は 42.9%（3/7 例）、治験薬投与前又は投与後の陽性率は 71.4%（5/7 例）であった。治験薬投与前又は投与後に 2 例（28.6%）に抗ペグセタコプランペプチド中和抗体が発現した（APL2-201 Final CSR Table 14.3.2.8.2）。

IgAN コホートでは、Part A の治験薬投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体が陽性の被験者はおらず、抗 PEG 抗体が陽性の被験者は全例（4/4 例、100%）であった。治験薬投与下の抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現率及び治験薬投与前又は投与後の陽性率はいずれも 75.0%（3/4 例）であった。治験薬投与下の抗 PEG 抗体の発現率は 25.0%（1/4 例）、治験薬投与前又は投与後の陽性率は 100%（4/4 例）であった。抗ペグセタコプランペプチド中和抗体の発現は認められなかった（APL2-201 Final CSR Table 14.3.2.8.2）。

LN コホートの 1 例に Part A の治験薬投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体及び抗 PEG 抗体は認められなかった。本被験者は、治験薬投与下で抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性であり、一過性の抗 PEG 抗体陽性反応が認められた（APL2-201 Final CSR Listing 16.2.6.6.1、Listing 16.2.6.6.2）。

2.7.6.3.3.7 安全性

2.7.6.3.3.7.1 曝露状況

Part A+B 及び Part B の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3-15 に示す。

Part B に移行した全ての被験者がペグセタコプランの投与を 1 回以上受けた。Part B での投与

量は 1080 mg を週 2 回投与であった。

C3G コホートでは、7 例中 1 例（14.3%）が計画された全投与を完了した。Part A+B の全投与期間の平均値は 1355.9 日、中央値は 1574.0 日であった（APL2-201 Final CSR Table 14.1.9.1、Listing 16.2.5.1）。

IgAN コホートでは、4 例中 2 例（50.0%）が計画された全投与を完了した。Part A+B の全投与期間の平均値は 1128.5 日、中央値は 1225.0 日であった（APL2-201 Final CSR Table 14.1.9.1、Listing 16.2.5.1）。

LN コホートの 1 例は、Part A+B にペグセタコプランの 360 mg/日を 351 日間、1080 mg の週 2 回投与を 256 日間受けた（APL2-201 Final CSR Listing 16.2.5.1）。

表 2.7.6.3-15 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

		IgAN		C3G	
	Statistics	Part B (N=4)	Part A + B (N=4)	Part B (N=7)	Part A + B (N=7)
Total dose administered (mg)	Mean (SD)	231,673.5 (190,184.55)	350,563.5 (188,149.77)	264,908.6 (133,237.04)	366,391.4 (138,876.96)
	Median	253,827.0	374,787.0	342,360.0	421,560.0
	Min; max	12,960; 406,080	132,120; 520,560	93,960; 401,760	210,240; 522,360
360 mg daily	Mean (SD)		107,550.0 (14,048.84)		66,614.3 (31,073.09)
	Median		109,800.0		59,760.0
	Min; max		90,000; 120,600		31,440; 112,320
1080 mg twice weekly	Mean (SD)	231,673.5 (190,184.55)	243,013.5 (200,097.41)	264,908.6 (133,237.04)	299,777.1 (140,288.99)
	Median	253,827.0	269,487.0	342,360.0	383,400.0
	Min; max	12,960; 406,080	15,120; 417,960	93,960; 401,760	102,600; 426,600
Duration of pegcetacoplan-dosing (days) [a]	Mean (SD)	785.5 (656.63)	1128.5 (656.42)	1015.9 (436.35)	1355.9 (410.05)
	Median	881.5	1225.0	1232.0	1574.0
	Min; max	38; 1341	382; 1682	298; 1347	640, 1689
360 mg daily [b]	Mean (SD)		303.8 (41.18)		200.3 (81.25)
	Median		314.0		167.0
	Min; max		250; 337		110; 335
1080 mg twice weekly [c]	Mean (SD)	785.5 (656.63)	824.8 (693.06)	1015.9 (436.35)	1155.6 (436.93)
	Median	881.5	911.0	1232.0	1396.0
	Min; max	38; 1341	45; 1432	298; 1347	473; 1481

C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in cohort; SD = standard deviation

a) Duration of pegcetacoplan-dosing (days) is the sum of the duration of 360 mg daily dosing, 1080 mg twice weekly dosing, and 1080 mg every 3 days dosing.

b) Duration of 360 mg daily dosing = (last infusion date – first infusion date + 1) – days of not taking study drug instructed by investigator.

c) Duration of 1080 mg twice weekly dosing = (last infusion date – first infusion date + 3) – days of not taking study drug instructed by investigator.

Notes: If the investigator instructed the participant to stop taking study medication for a period of time, eg, due to an adverse event, then this period was not included in the denominator for the exposure calculation. Part A + B refers to the entire study. The participant in the lupus nephritis cohort was not included in the table but was listed in the listings.

Source: APL2-201 Final CSR Table 14.1.9.1

2.7.6.3.3.7.2 有害事象

2.7.6.3.3.7.2.1 有害事象発現例数の概要

Part A+B 及び Part B の有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3-16 に示す。

安全性解析対象集団の全ての被験者に 1 件以上の TEAE が認められた。ほとんどの TEAE は、治験担当医師により重症度が軽度又は中等度と判断された。IgAN コホートの 1 例が有害事象（CKD のステージ 5 の悪化）のため治験薬の投与を中止し、試験を中止した。3 つの疾患コホート（C3G、IgAN、及び LN）の各 1 例に合計 8 件の重篤な TEAE が発現した（APL2-201 Final CSR Listing 16.2.7.2）。試験期間中、死亡の報告はなかった（APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.1）。

表 2.7.6.3-16 有害事象発現例数の概要（安全性解析対象集団）

	IgAN		C3G	
	Part B (N=4)	Part A+B (N=4)	Part B (N=7)	Part A+B (N=7)
	n (%)			
All TEAEs	4 (100)	4 (100)	7 (100)	7 (100)
Maximum severity of TEAEs				
Mild	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
Moderate	2 (50.0)	2 (50.0)	5 (71.4)	5 (71.4)
Severe	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
Pegcetacoplan-related TEAEs	3 (75.0)	3 (75.0)	5 (71.4)	7 (100)
Injection site reaction				
Yes	4 (100)	4 (100)	4 (57.1)	4 (57.1)
No	0	0	3 (42.9)	3 (42.9)
Infusion-related TEAEs	1 (25.0)	4 (100)	2 (28.6)	4 (57.1)
Serious TEAE	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
TEAE leading to pegcetacoplan withdrawn	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
TEAE leading to dose interruption	2 (50.0)	2 (50.0)	0	2 (28.6)

AE = adverse event; C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; LN = lupus nephritis; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; TEAE = treatment emergent adverse event

Notes: A TEAE is defined as an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration. If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count and all occurrences are counted each time in the total events count. All TEAEs are presented only once in the total unique events count. A treatment-related AE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of Likely Related, Possibly Related or Probably Related or not reported. Any AEs with a missing or unknown severity are considered as severe. One subject in LN disease group is not included in the table, but listed in the listings.

Source: APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.1

2.7.6.3.3.7.2.2 比較的よくみられる有害事象

Part A+B 及び Part B に、C3G 又は IgAN コホートで比較的よくみられた TEAE（いずれかのコホートで SOC 及び PT の発現割合 25%以上）（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3-17 に示す。

Part A+B に IgAN 又は C3G コホートで PT 別によくみられた TEAE（発現割合 50%以上）は、発熱、悪心、嘔吐、副鼻腔炎、注射部位紅斑、注射部位内出血、及び注射部位不快感であった。これらの TEAE のうち、重症度が重度と判断された事象はなく、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。

表 2.7.6.3-17 Part B 又は Part A+B に IgAN 又は C3G コホートのいずれかで SOC 及び PT の発現割合 25%以上の TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	IgAN		C3G	
	Part B (N=4)	Part A + B (N=4)	Part B (N=7)	Part A + B (N=7)
	n (%)			
Any TEAE	4 (100)	4 (100)	7 (100)	7 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0)	4 (100)	6 (85.7)	7 (100)
発熱	0	0	3 (42.9)	5 (71.4)
疲労	0	0	1 (14.3)	3 (42.9)
胸痛	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (28.6)
注射部位硬結	0	0	1 (14.3)	2 (28.6)
注射部位そう痒感	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (28.6)
末梢性浮腫	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)
疼痛	0	0	1 (14.3)	2 (28.6)
注射部位紅斑	0	2 (50.0)	0	1 (14.3)
注射部位内出血	1 (25.0)	2 (50.0)	0	0
注射部位不快感	0	2 (50.0)	0	0
胃腸障害	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (57.1)	6 (85.7)
悪心	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (28.6)	5 (71.4)
嘔吐	0	0	1 (14.3)	4 (57.1)
上腹部痛	0	0	1 (14.3)	2 (28.6)
下痢	0	0	0	2 (28.6)
消化不良	0	1 (25.0)	0	0
急性膵炎	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	2 (50.0)	5 (71.4)	6 (85.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (14.3)	4 (57.1)
上気道感染	0	1 (25.0)	2 (28.6)	3 (42.9)
COVID-19	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
尿路感染	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
憩室炎	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
股部白癬	0	1 (25.0)	0	0
足部白癬	0	1 (25.0)	0	0

SOC PT	IgAN		C3G	
	Part B (N=4)	Part A + B (N=4)	Part B (N=7)	Part A + B (N=7)
	n (%)			
神経系障害	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (57.1)
頭痛	0	0	0	3 (42.9)
浮動性めまい	0	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (28.6)
片頭痛	0	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (28.6)
錯感覚	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
臨床検査	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	3 (42.9)
血中クレアチニン増加	0	0	2 (28.6)	3 (42.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (25.0)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (28.6)	3 (42.9)
腎および尿路障害	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	3 (42.9)
急性腎障害	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
慢性腎臓病	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	1 (25.0)	0	3 (42.9)
挫傷	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (14.3)
聴覚性ショック	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (25.0)	0	3 (42.9)
呼吸困難	0	0	0	2 (28.6)
口腔咽頭痛	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	2 (28.6)
発疹	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
蕁麻疹	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
接触皮膚炎	0	1 (25.0)	0	0
そう痒症	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (14.3)	2 (28.6)
貧血	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
リンパ球減少症	0	1 (25.0)	0	0
眼障害	0	0	0	2 (28.6)
心臓障害	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
動悸	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
精神障害	0	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
うつ病	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)
生殖系および乳房障害	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (14.3)
女性化乳房	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
前立腺炎	0	1 (25.0)	0	0
外科および内科処置	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (14.3)
ポリープ切除	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
血管障害	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
高血圧	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0

SOC PT	IgAN		C3G	
	Part B (N=4)	Part A + B (N=4)	Part B (N=7)	Part A + B (N=7)
	n (%)			
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (25.0)	0	0
背部痛	0	1 (25.0)	0	0

AE = adverse event; C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of evaluable subjects; N = number of subjects in cohort; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event

Notes: An AE was defined as an event that commenced on or after the time of first study drug administration. Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 26.0. If a participant had multiple occurrences of an AE, the participant was presented only once in the participant count (n) column for a given SOC and PT. Part A + B refers to the entire study. The participant in the lupus nephritis cohort was not included in the table but was listed in the listings.

Source: APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.2

2.7.6.3.3.7.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

Part A+B に、治験薬と関連ありと判断された TEAE は安全性解析対象集団の C3G コホートの全 7 例、IgAN コホートの 3 例、及び LN コホートの 1 例に 1 件以上発現した（APL2-201 Final CSR Listing 16.2.7.4）。Part A+B に IgAN 又は C3G コホートで PT 別に 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE は、発熱、疲労、注射部位硬結、副鼻腔炎、及び嘔吐であった。その他に 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった（APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.3）。

2.7.6.3.3.7.2.4 重症度別の有害事象

安全性解析対象集団で認められたほとんどの TEAE は、治験担当医師により重症度が軽度又は中等度と判断された。重度の TEAE は、C3G コホートの 1 例に 1 件（低血圧）、IgAN コホートの 1 例に 2 件（急性膵炎、急性腎障害）、及び LN コホートの 1 例に 3 件（代謝性アシドーシス、急性腎障害、末期腎疾患）認められた（APL2-201 Final CSR Listing 16.2.7.1）。

2.7.6.3.3.7.2.5 注射部位反応に該当する有害事象

Part A+B に、安全性解析対象集団全体の C3G コホートの 7 例中 4 例及び IgAN コホートの全 4 例に 1 件以上の注射部位反応に該当する TEAE が認められ、いずれも注入手技との関連を「関連あり」と判断された。

最もよくみられた注射部位反応に該当する TEAE は、C3G コホートでは注射部位硬結（2 例、28.6%）であり、IgAN コホートでは注射部位紅斑、注射部位内出血及び注射部位不快感（各 2 例、50.0%）であった。その他に 2 例以上に認められた注射部位反応に該当する TEAE はなかった（APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.8）。

2.7.6.3.3.7.2.6 死亡

試験期間中に死亡の報告はなかった（APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.7、Listing 16.2.7.6）。

2.7.6.3.3.7.2.7 重篤な有害事象

重篤な TEAE は、安全性解析対象集団全体で 3 例に 8 件発現し、いずれも Part B に発現した（APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.9、Listing 16.2.7.2）。

C3G コホートの 1 例に重篤な発熱及び急性腎障害が Day 603 に発現し、入院に至った。いずれも重症度は中等度で、発熱は治験薬との因果関係を「関連あり」、急性腎障害は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。発熱は Day 609 に、急性腎障害は Day 610 に消失した。

IgAN コホートの 1 例に重篤な急性膵炎及び急性腎障害が Day 1399 に発現し、入院に至った。いずれも重症度は重度で、急性膵炎は治験薬との因果関係を「関連あり」、急性腎障害は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。急性腎障害は Day 1451 に、急性膵炎は Day 1475 に消失した。

LN コホートの 1 例に重篤な貧血、急性腎障害、代謝性アシドーシス及び末期腎疾患が Day 623 に発現し、入院に至った。貧血の重症度は中等度、それ以外の事象の重症度は重度であり、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。貧血、急性腎障害及び代謝性アシドーシスは Day 632 に消失し、末期腎疾患は Day 632 に後遺症を伴う消失であった。

2.7.6.3.3.7.2.8 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

IgAN コホートの 1 例が慢性腎臓病のため Part B の期間中に治験薬の投与を中止した。当該被験者は慢性腎臓病の合併症があり、ステージ 5 の慢性腎臓病悪化と判断された（APL2-201 Final CSR Table 14.3.1.5）。

2.7.6.3.3.7.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.3.3.7.3.1 臨床検査値

全体として、臨床検査の結果にペグセタコプランの影響を示唆する臨床的に意味のある傾向は認められなかった（APL2-201 Final CSR Table 14.3.2.1.1、Table 14.3.2.2.1、Table 14.3.2.4.1、Table 14.3.2.3.1）。

2.7.6.3.3.7.3.2 バイタルサイン、身体所見及び心電図検査

全体として、バイタルサイン、身体所見及び心電図の結果にペグセタコプランの影響を示唆する臨床的に意味のある傾向は認められなかった（APL2-201 Final CSR Table 14.3.2.6.1、Table 14.3.2.6.2、Table 14.3.2.7.2、Table 14.3.2.7.3、Listing 16.2.8.7）。

2.7.6.3.3.8 Part B の結論

ペグセタコプランの投与（曝露期間の中央値：4.3 年）により、タンパク尿の持続的な減少、eGFR の安定、並びに血清中 C3 濃度の上昇及び血漿中 sC5b-9 濃度の低下の持続的な作用が認められ、C3G に対する治療薬としてペグセタコプランのさらなる開発を強く裏付ける結果であった。また、ペグセタコプランの許容可能な安全性プロファイルが認められ、忍容性は概ね良好で

あった。以上のことから、補体の活性化に起因する C3G の治療薬として、ペグセタコプランは臨床的に意味のあるベネフィットを示すと考えられた。

2.7.6.4　C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎を有する患者を対象とした第 3 相長期継続試験（APL2-C3G-314 試験、中間報告）

添付資料 5.3.5.2.2（参考資料）

2.7.6.4.1　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長期の安全性及び有効性を評価する非盲検、非無作為化、多施設共同、長期継続試験

実施国及び施設数

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

44 施設

公表文献

なし

試験期間

2023 年 5 月 29 日～継続中（データカットオフ日：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の長期の安全性及び有効性を確認する。

(2)　探索的目的
C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランの投与による長期の効果の特性を薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性を含め明らかにする。

開発の相

第 3 相

試験方法

本試験は APL2-C3G-310 試験を完了し、ペグセタコプランの投与により臨床的なベネフィットが得られたと治験担当医師に判断された C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの長期の安全性及び有効性を評価する非盲検、単群、多施設共同試験であった。被験者は最短 120 週間（約 2.5 年）登録され、C3G 若しくは一次性 IC-MPGN の治療薬としてペグセタコプランが市販されて自国で入手可能になるまで、又は C3G 若しくは一次性 IC-MPGN の開発計画が終了するまで投与を継続することを可能とした。適格な場

合、被験者は APL2-C3G-310 試験の評価期間（52 週間）終了後、直ぐに本試験に参加可能で、APL2-C3G-310 試験の追跡調査期間（8 週間）を完了する必要はなかった。なお、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患者を適格とした。

本試験への参加を含め、Advisory Committee on Immunization Practices の推奨事項又は同様の各国のガイドラインに従って、被験者のワクチン接種の必要性について継続的に再評価した。

被験者は試験期間中、12 週間ごとに評価を受けた。安全性及び有効性は各来院時に観察された。

被験者数

(1)　計画時

APL2-C3G-310 試験を完了した被験者は本試験に参加する資格を有した。したがって、本試験の被験者数は APL2-C3G-310 試験で計画した最大の被験者数（約 120 例）を超えることはなかった。

(2)　解析時

中間報告のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で 53 例が登録された。本試験では APL2-C3G-310 試験のデータを含む解析を実施したため、有効性及び安全性の評価は複数の解析対象集団を用いた。

314 試験 Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：53 例

310 試験 ITT 解析対象集団：124 例

Re-Aligned ITT 解析対象集団：120 例

Re-Aligned 安全性解析対象集団：120 例

314 試験安全性解析対象集団：53 例

各解析対象集団は以下のとおり定義した。

314 試験 ITT 解析対象集団／314 試験安全性解析対象集団：本試験に登録され、ペグセタコプランを少なくとも 1 回投与した全ての被験者

310 試験 ITT 解析対象集団：APL2-C3G-310 試験の ITT 解析対象集団に含まれた全ての被験者

Re-Aligned ITT 解析対象集団／Re-Aligned 安全性解析対象集団：APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランを少なくとも 1 回投与され、かつ本試験に含まれる全ての被験者

対象

(1)　選択基準

1)　APL2-C3G-310 試験に参加し、Week 52 までの必要な来院を完了している患者

2)　APL2-C3G-310 試験に参加中、ペグセタコプランの投与により臨床的なベネフィットが得られたと治験担当医師に判断された患者

3) APL2-C3G-310 試験の要件に従って C3G 又は一次性 IC-MPGN 治療の安定した投与を継続する患者
4) APL2-C3G-310 試験の要件に従って肺炎球菌、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で、かつ補体欠損症及び／又は免疫不全状態の成人又は小児に関する Advisory Committee on Immunization Practices の推奨事項又は同様の各国で適用されたガイドラインに従って追加のワクチン接種を受けることに同意する患者
5) 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、Visit 1 の尿妊娠検査が陰性で、かつペグセタコプランの最終投与後の少なくとも 90 日までの試験期間に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
6) 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、かつペグセタコプランの最終投与後の少なくとも 90 日までの試験期間に精子提供を控えることに同意すること
7) 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
8) ペグセタコプランを自己投与する意思と能力がある患者、又は投与を実施することができる特定の介護者がいる患者

(2) 除外基準
1) 妊娠中若しくは妊娠を計画している女性、又は現在授乳中でかつ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
2) 治験実施計画書の要件に協力できない又は協力する意思がない患者
3) 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又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
4) 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

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1) 治験薬
ペグセタコプラン

(2) 用法及び用量、投与期間
全ての被験者は APL2-C3G-310 試験で開始したペグセタコプランを以下のとおり週 2 回皮下投与した。
- 成人の被験者及び体重 50 kg 以上の青年期の被験者は 1080 mg（20 mL）

[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。

- 体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年期の被験者は 810 mg（15 mL）
- 体重 30 kg 以上 35 kg 未満の青年期の被験者は 648 mg（12 mL）

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経時的な尿中タンパク／クレアチニン比（uPCR）の対数変換比

2) 副次評価項目

- 推算糸球体濾過量（eGFR）の経時的な投与前からの変化量
- uPCR が投与前から 50%以上減少した経時的な被験者の割合
- 投与前と比較して eGFR が安定又は改善した経時的な被験者の割合
- タンパク尿（uPCR）が 1 g/日未満を達成した経時的な被験者の割合
- 慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準（FACIT-Fatigue）尺度スコアの投与前からの変化量
- 複合臨床アウトカムに到達するまでの期間（以下のいずれかが初めて認められるまでの期間）
  - 血清中クレアチニン濃度の持続的な倍増
  - ステージ 5 の慢性腎臓病（CKD）又は末期腎不全への進行
  - 腎移植
  - 腎疾患又は心臓血管疾患による死亡

3) 探索的評価項目

- 投与前の血清中アルブミン濃度が基準値下限（LLN）を下回る被験者について、経時的に血清中アルブミン濃度が正常化した被験者の割合
- 投与前の血清中 C3 濃度が LLN を下回る被験者について、経時的に血清中 C3 濃度が正常化した被験者の割合
- uPCR と eGFR の相関関係
- uPCR と複合臨床アウトカムに到達するまでの期間の関連
- ペグセタコプランの投与前の最長 3 年の eGFR の年間の変化率
- 経時的にタンパク尿（uPCR）が正常化した被験者の割合
- 腎疾患に関連する生活の質（KDQOL）スコアの投与前からの変化量
- 被験者の全般的印象の変化（PGIC）スコアの経時的な変化量
- 仕事の生産性及び活動障害（WPAI）の特定の健康問題スコアの投与前からの変化量

(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

補体バイオマーカーの経時的な変化

- 第二経路の補体価（AH50）
- 古典的溶血性補体経路活性（CH50）
- C3
- 可溶性 C5b-9（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、又はその両方に対する抗体］

(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、重症度及び重篤度
- バイタルサイン、臨床検査及び心電図の投与前からの変化
- 探索的評価項目
  - 拒絶反応の回数と発生率（腎移植後の被験者のみ）
  - 移植片機能損失の回数と発生率（腎移植後の被験者のみ）
  - 全体及び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) 314 試験 ITT 解析対象集団
本試験に登録され、ペグセタコプランを少なくとも 1 回投与した全ての被験者
2) 314 試験安全性解析対象集団
本試験に登録され、ペグセタコプランを少なくとも 1 回投与した全ての被験者
3) 310 試験 ITT 解析対象集団
APL2-C3G-310 試験の ITT 解析対象集団に含まれた全ての被験者
4) Re-Aligned ITT 解析対象集団
APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランを少なくとも 1 回投与され、かつ本試験に含まれる全ての被験者
5) Re-Aligned 安全性解析対象集団
APL2-C3G-310 試験でペグセタコプランを少なくとも 1 回投与され、かつ本試験に含まれる全ての被験者

(2) 解析手法

連続データは記述統計量［被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値］を用いて要約し、カテゴリカルデータは数値及び割合を用いて要約した。

本試験では以下のとおりベースラインを定義した。

- 314 試験ベースライン：本試験の治験薬の初回投与前又は初回投与時に評価された、

APL2-C3G-310 試験での欠測のない最終の測定値

- 310 試験ベースライン：APL2-C3G-310 試験で使用された測定値
- Re-Aligned ベースライン：APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間にペグセタコプランを投与した被験者は APL2-C3G-310 試験で使用された測定値、APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間にプラセボを投与した被験者は非盲検投与期間に移行する前の欠測のない最終の測定値

なお、本試験では APL2-C3G-310 試験のデータを含む解析（例；310 試験 ITT 解析対象集団、Re-Aligned ITT 解析対象集団、Re-Aligned 安全性解析対象集団）は「Combined Analysis」として記載した。

1) 有効性

APL2-C3G-310 試験のデータは Re-Aligned ベースライン又は 310 試験ベースラインに基づき統合して解析した。データは APL2-C3G-310 試験で割り付けた投与群別［無作為化投与期間にペグセタコプランを投与して非盲検投与期間にペグセタコプランを継続投与した被験者（継続群）又は無作為化投与期間にプラセボを投与して非盲検投与期間にペグセタコプランの投与に切替えた被験者（切替群)］及び全体で要約した。

有効性解析は主に 314 試験 ITT 解析対象集団を用いたが、ペグセタコプランの投与を受けた全ての被験者の有効性の傾向を明らかにするため、幾つかの解析には 310 試験 ITT 解析対象集団、Re-Aligned ITT 解析対象集団及び Re-Aligned 安全性解析対象集団を用いた。

- 主要評価項目

主要 estimand は APL2-C3G-314 試験の選択／除外基準を満たし、試験計画に従ってペグセタコプランの投与を受けた被験者のサブセットに対するペグセタコプランの治療効果であった。対象のレジメンはペグセタコプランとした。主要評価項目はベースライン（Re-Aligned ベースライン）と比較した経時的な uPCR の対数変換比とした。解析対象集団ごとの要約は来院を通じてベースラインと比較した経時的な uPCR の対数変換比の平均値とした。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、腎代替療法の開始、又はペグセタコプランの投与中止が含まれた。ICEs 後のデータは欠測値として取り扱い、要約表では observed cases の解析を使用した。

APL2-C3G-310 試験で初期からペグセタコプランを投与した被験者とプラセボからペグセタコプランの投与に切替えた被験者の間の治療効果を検討するため、310 試験ベースラインを用いた 310 試験 ITT 解析対象集団について反復測定による混合効果モデル（MMRM）で補足的解析を実施した。このモデルはベースラインと比較した uPCR の対数変換比に基づいた。ICEs への対処ストラテジーを簡略化し、仮想ストラテジーとして MMRM モデルを用いることで ICEs 後のデータの欠測値を補完した。

各投与群（継続群及び切替群）の最小二乗（LS）平均値及びLS平均値の差をP値と共に示した。

・ 副次評価項目及び探索的評価項目

eGFRは絶対値及び投与前からの変化量について記述統計量を用いて来院別に要約した。解析はRe-Alignedベースラインを用いた314試験ITT解析対象集団で実施した。主要評価項目と同様に310試験ベースラインを用いた310試験ITT解析対象集団についてMMRMで解析した。

uPCRが投与前から50%以上減少した被験者の割合は、uPCRが投与前の値と比べて50%以上減少したか否かによって各被験者を成功又は失敗に分類した。主要評価項目で定義したICEsに該当する被験者は非レスポンダーとみなした。反応カテゴリーは、あり、なし、該当なし（欠測の場合）で示した。レスポンダーの割合の両側95%信頼区間はClopper-Pearson法で示した。

eGFRの安定又は改善は投与前からの低下が15%以内とした。eGFRが安定又は改善した被験者をレスポンダーと定義し、被験者数及び割合を来院別に示した。レスポンダーの割合の両側95%信頼区間はClopper-Pearson法で示した。ICEsに対応するためストラテジー及び割合の算出は、uPCRが50%以上減少した被験者の割合と同様に実施した。

24時間蓄尿のタンパク尿（uPCR）が1 g/日未満を達成した被験者数及び割合も同様に来院別に示した。

FACIT-Fatigue尺度スコアは絶対値及び投与前からの変化量について記述統計量を用いて来院別に要約した。

複合臨床アウトカムに到達するまでの期間は、血清中クレアチニン濃度の持続的な倍増、ステージ5のCKD若しくは末期腎不全への進行、腎移植、又は腎疾患若しくは心臓血管疾患による死亡のいずれかが初めて認められるまでの期間と定義し、Re-Aligned ITT解析対象集団を用いた。

APL2-C3G-310試験でペグセタコプランを初回投与してから複合臨床アウトカムに到達するまでの期間はKaplan-Meier法で算出した。ペグセタコプランの投与中止若しくは試験中止、又は併用禁止薬の使用等を含むICEsに該当する被験者は、ICEsの発生時に打ち切りとした。

2) 安全性

安全性解析はRe-Aligned安全性解析対象集団及び314試験安全性解析対象集団を用いた。

TEAEはAPL2-C3G-310試験又はAPL2-C3G-314試験のいずれかで治験薬の初回投与後から最終投与56日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。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。
さらに、腎移植後の被験者について拒絶反応及び移植片機能損失の回数と発生率を示し、腎移植歴別の死亡率を示した。

2.7.6.4.2　試験の結果の要約

2.7.6.4.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳及び主な中止理由（314 試験 ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.4-1 に示す。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、APL2-C3G-310 試験の評価期間（52 週間）を完了した 53 例が本試験に組み入れられた。53 例のうち、28 例は APL2-C3G-310 試験の無作為化投与期間でペグセタコプラン群に割り付けられ、25 例はプラセボ群に割り付けられた。プラセボ群に割り付けられた被験者は非盲検投与期間でペグセタコプランの投与に切替えた。本試験に組み入れられた全ての被験者はペグセタコプランを投与された。

本試験に組み入れられた 53 例のうち、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、治験薬の投与を継続中の被験者は 50 例（94.3%）、治験薬の投与を中止した被験者は 3 例（5.7%）であった。試験を中止した被験者は 2 例（3.8%）で、中止理由は同意撤回及び治験担当医師／メディカルモニターの判断が各 1 例（1.9%）であった。

表 2.7.6.4-1　被験者の内訳及び主な中止理由（314 試験 ITT 解析対象集団）

	Total (N=53)
	n (%)
Participants who were treated in the study	53 (100)
Participants ongoing with study treatment	50 (94.3)
Participants who completed study treatment	0
Participants who discontinued study treatment	3 (5.7)
Primary reason for discontinuation:	
Adverse event	2 (3.8)
Lack of efficacy	1 (1.9)
Participants who are still in the study	51 (96.2)
Participants who completed study	0
Participants who withdrew from the study	2 (3.8)

	Total (N=53)
	n (%)
Primary reason for withdrawal:	
Participant withdrew consent	1 (1.9)
Investigator or medical monitor decision	1 (1.9)

ITT = intent-to-treat; n = number of evaluable participants; N = number of participants
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.2.1

2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（314 試験 ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.4-2 に示す。

年齢区分の内訳は 17 歳以下が 20 例（37.7%）、18 歳以上 65 歳以下が 32 例（60.4%）、65 歳超が 1 例（1.9%）であった。多くの被験者が白人（38 例、71.7%）で、ヒスパニックが 11 例（20.8%）及び非ヒスパニック又は非ラテン系が 38 例（71.7%）であった。

Re-Aligned ITT 解析対象集団の人口統計学的特性は 314 試験 ITT 解析対象集団と同様であった。120 例の年齢の中央値は 19 歳（範囲：12～74 歳）で、年齢区分の内訳は 17 歳以下が 53 例（44.2%）、18 歳以上 65 歳以下が 65 例（54.2%）、65 歳超が 2 例（1.7%）であった。性別は男性 52 例（43.3%）及び女性 68 例（56.7%）であった（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.4.1a）。

表 2.7.6.4-2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（314 試験 ITT 解析対象集団）

	Statistics	Total (N=53)
Age at enrollment in Study APL2-C3G-314 (years)	n	53
	Mean (SD)	28.0 (16.81)
	Median	22.0
	Q1, Q3	17.0, 28.0
	Min, Max	13, 75
≤17	n (%)	20 (37.7)
18–65	n (%)	32 (60.4)
>65	n (%)	1 (1.9)
Sex		
Male	n (%)	24 (45.3)
Female	n (%)	29 (54.7)
Race		
American Indian or Alaskan Native	n (%)	1 (1.9)
Asian	n (%)	7 (13.2)
Black or African American	n (%)	1 (1.9)

	Statistics	Total (N=53)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0
White	n (%)	38 (71.7)
Other	n (%)	4 (7.5)
Not Reported	n (%)	2 (3.8)
Ethnicity		
Hispanic	n (%)	11 (20.8)
Not Hispanic or Latino	n (%)	38 (71.7)
Not Reported*	n (%)	3 (5.7)
Unknown	n (%)	1 (1.9)
Baseline weight (kg) [a]	n	53
	Mean (SD)	65.22 (15.112)
	Median	63.20
	Q1, Q3	54.80, 71.30
	Min, Max	36.2, 114.0
Baseline height (cm) [a]	n	53
	Mean (SD)	168.37 (9.509)
	Median	166.00
	Q1, Q3	162.00, 173.90
	Min, Max	150.9, 190.0
Baseline BMI (kg/m^2) [a,b]	n	53
	Mean (SD)	23.07 (5.539)
	Median	21.56
	Q1, Q3	19.74, 24.91
	Min, Max	15.9, 41.7
Baseline systolic blood pressure (mm Hg) [a]	n	53
	Mean (SD)	120.0 (13.01)
	Median	121.0
	Q1, Q3	111.0, 127.0
	Min, Max	96, 165
Baseline diastolic blood pressure (mm Hg) [a]	n	53
	Mean (SD)	73.7 (11.86)
	Median	72.0
	Q1, Q3	66.0, 82.0
	Min, Max	37, 107

BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; n = number of evaluable participants; N = number of participants; Q = quartile; SD = standard deviation

a) Baseline demographics characteristics were summarized using APL2-C3G-314 baseline. The APL2-C3G-314 baseline was defined as the last available non-missing assessment prior to first study drug administration in study APL2-C3G-314.

b) BMI (kg/m^2) = Weight(kg)/(Height(m))^2

* Because some countries do not allow the collection of ethnicities, there were some participants with ethnicity not reported.

Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.4.1

2.7.6.4.2.3　有効性

2.7.6.4.2.3.1　主要評価項目

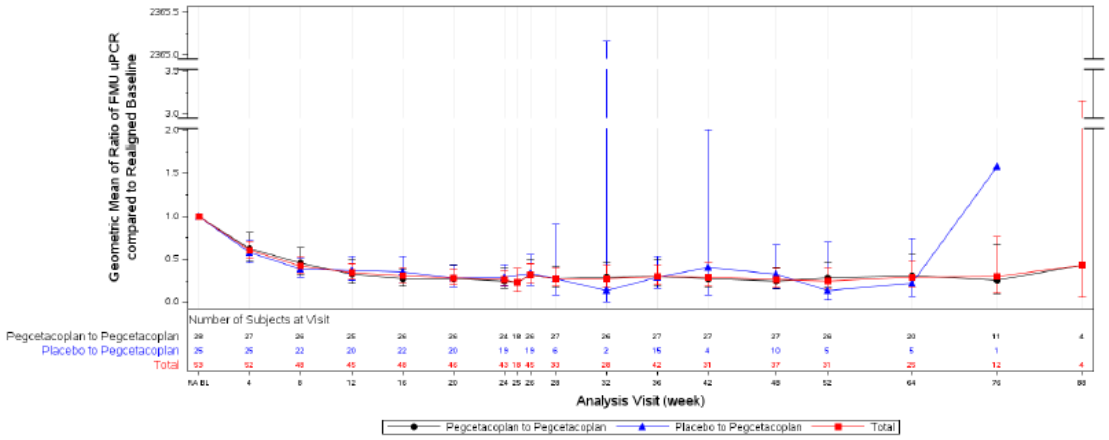
2.7.6.4.2.3.1.1　ベースラインと比較した経時的な尿中タンパク／クレアチニン比の対数変換比

Re-Aligned 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）（314 試験 ITT 解析対象集団）を図 2.7.6.4-1 に示す。

uPCR の対数変換比の幾何平均値（95%信頼区間）は Re-Aligned ベースラインが 2432.221 mg/g（1986.7988～2977.5038）、Week 64 が 758.245 mg/g（488.9809～1175.7824）であり、Re-Aligned ベースラインと比較した Week 64 の幾何平均値の比（95%信頼区間）は 0.290（0.1784～0.4699）であった（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.10.1.2）。

ペグセタコプランの投与により Week 64 まで顕著で持続的、かつ臨床的に意味のあるタンパク尿（uPCR）の減少が認められた（ベースラインと比較して Week 64 の uPCR は 71%減少）。

図 2.7.6.4-1　Re-Aligned 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）（314 試験 ITT 解析対象集団）



FMU = first morning spot urine; ITT = intent-to-treat; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio

Note: Re-aligned baseline: For participants who received pegcetacoplan during the RCP in Study APL2-C3G-310, the baseline was defined as the baseline value used in Study APL2-C3G-310, ie, baseline uPCR values were calculated as the average of the uPCR measurements from at least 6 of the 9 FMU samples collected between the start of screening and day 1, inclusive. For participants who received placebo during the RCP in the antecedent study, the baseline was defined as the last available non-missing assessment prior to enrolling into the OLP in Study APL2-C3G-310, ie, baseline was calculated as the average of the uPCR values from the FMU samples collected during week 24, week 25, and week 26 (or, the 3 most recent visits prior to the first administration of pegcetacoplan) in that study. Analysis visit week was counted after receiving the first dose of pegcetacoplan in Study APL2-C3G-310.

Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Figure 14.2.10.1.2

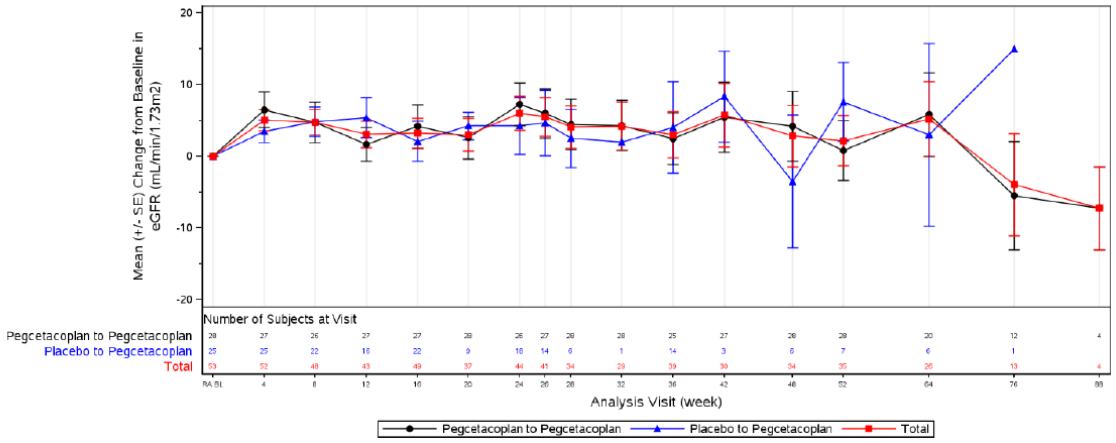
2.7.6.4.2.3.2　副次評価項目

2.7.6.4.2.3.2.1　推算糸球体濾過量の経時的な投与前からの変化量

Re-Aligned ベースラインからの eGFR の変化量（314 試験 ITT 解析対象集団）を図 2.7.6.4-2 に示す。

eGFR の変化量の平均値（SD）は Week 26 までわずかに上昇し［5.9（17.43）mL/min/1.73 m^2］、その後 Week 64 までベースラインと比較して変化はみられなかった（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.11.1.1）。ペグセタコプランの投与により eGFR の低下率は経時的に低かった。

図 2.7.6.4-2　Re-Aligned ベースラインからの eGFR の変化量（314 試験 ITT 解析対象集団）



eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = intent-to-treat; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; SE = standard error
Note: Re-aligned baseline: For participants who received pegcetacoplan during the RCP in Study APL2-C3G-310, the baseline eGFR value was defined as the baseline value used in Study APL2-C3G-310. For participants who received placebo during the RCP in the antecedent study, the baseline was defined as the last available non-missing assessment prior to enrolling into the OLP in Study APL2-C3G-310. Analysis visit week is counted after receiving the first dose of pegcetacoplan in Study APL2-C3G-310.
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Figure 3 (Figure 14.2.11.1.1. Figure is supported by Listing 16.2.6.2.)

2.7.6.4.2.3.2.2　尿中タンパク／クレアチニン比が投与前から 50%以上減少した経時的な被験者の割合

uPCR が Re-Aligned ベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（Combined Analysis、314 試験 ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.4-3 に示す。

uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は Week 8（約 60%）から Week 64（約 58%）まで同程度であった。

表 2.7.6.4-3 uPCR が Re-Aligned ベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（Combined Analysis、314 試験 ITT 解析対象集団）

Analysis Visit [a]		Total (N=53)
Week 4	Number of evaluable participants, n	52
	Proportion of participants with ≥50% reduction in uPCR compared to baseline, n (%)	21 (40.4)
	95% CI of proportion	27.01–54.90
Week 8	Number of evaluable participants, n	48
	Proportion of participants with ≥50% reduction in uPCR compared to baseline, n (%)	29 (60.4)
	95% CI of proportion	45.27–74.23
Week 12	Number of evaluable participants, n	45
	Proportion of participants with ≥50% reduction in uPCR compared to baseline, n (%)	29 (64.4)
	95% CI of proportion	48.78–78.13
Week 20	Number of evaluable participants, n	46
	Proportion of participants with ≥50% reduction in uPCR compared to baseline, n (%)	31 (67.4)
	95% CI of proportion	51.98–80.47
Week 26	Number of evaluable participants, n	45
	Proportion of participants with ≥50% reduction in uPCR compared to baseline, n (%)	32 (71.1)
	95% CI of proportion	55.69–83.63
Week 36	Number of evaluable participants, n	42
	Proportion of participants with ≥50% reduction in uPCR compared to baseline, n (%)	28 (66.7)
	95% CI of proportion	50.45–80.43
Week 48	Number of evaluable participants, n	37
	Proportion of participants with ≥50% reduction in uPCR compared to baseline, n (%)	25 (67.6)
	95% CI of proportion	50.21–81.99
Week 64	Number of evaluable participants, n	26
	Proportion of participants with ≥50% reduction in uPCR compared to baseline, n (%)	15 (57.7)
	95% CI of proportion	36.92–76.65

CI = confidence interval; FMU = first morning spot urine; ITT = intent-to-treat; n = number of evaluable participants; N = number of participants; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio

a) Analysis visits were based on re-aligned baseline. The visit week was counted after receiving the first dose of pegcetacoplan in Study APL2-C3G-310.

Notes: The 2-sided 95% CI for proportion of responders was calculated using the Clopper-Pearson method. Re-Aligned baseline: For participants who received pegcetacoplan during the RCP in Study APL2-C3G-310, the baseline was defined as the baseline value used in Study APL2-C3G-310, ie, the average of the uPCR values from the FMU samples collected during screening and on day 1 before dosing in that study. For participants who received placebo during the RCP in the antecedent study, the baseline was defined as the last available non-missing assessment prior to enrolling into the OLP in Study APL2-C3G-310, ie, baseline was calculated as the average of the uPCR values from the FMU samples collected during week 24, week 25, and week 26 (or, the 3 most recent visits prior to the first administration of pegcetacoplan) in that study.

Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.12.1

2.7.6.4.2.3.2.3 投与前と比較して推算糸球体濾過量が安定又は改善した経時的な被験者の割合

Re-Aligned ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善した被験者の割合（Combined Analysis、314 試験 ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.4-4 に示す。

ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善した被験者の割合は Week 8（約 92%）から Week 64（約 81%）まで同程度であった。

表 2.7.6.4-4 Re-Aligned ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善した被験者の割合（Combined Analysis、314 試験 ITT 解析対象集団）

Analysis Visit [a]		Total (N=53)
Week 4	Number of evaluable participants, n	52
	Participants with stable or improved eGFR from baseline, n (%) [b]	50 (96.2)
	95% CI of proportion	86.79–99.53
Week 8	Number of evaluable participants, n	48
	Participants with stable or improved eGFR from baseline, n (%) [b]	44 (91.7)
	95% CI of proportion	80.02–97.68
Week 12	Number of evaluable participants, n	43
	Participants with stable or improved eGFR from baseline, n (%) [b]	38 (88.4)
	95% CI of proportion	74.92–96.11
Week 20	Number of evaluable participants, n	37
	Participants with stable or improved eGFR from baseline, n (%) [b]	32 (86.5)
	95% CI of proportion	71.23–95.46
Week 26	Number of evaluable participants, n	40
	Participants with stable or improved eGFR from baseline, n (%) [b]	34 (85.0)
	95% CI of proportion	70.16–94.29
Week 36	Number of evaluable participants, n	39
	Participants with stable or improved eGFR from baseline, n (%) [b]	30 (76.9)
	95% CI of proportion	60.67–88.87
Week 48	Number of evaluable participants, n	34
	Participants with stable or improved eGFR from baseline, n (%) [b]	23 (67.6)
	95% CI of proportion	49.47–82.61
Week 64	Number of evaluable participants, n	26
	Participants with stable or improved eGFR from baseline, n (%) [b]	21 (80.8)
	95% CI of proportion	60.65–93.45

CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = intent-to-treat; n = number of evaluable participants; N = number of participants; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period

a) Analysis Visits are based on re-aligned baseline. The visit week is counted after receiving the first dose of pegcetacoplan in APL2-C3G-310 study.

b) The eGFR value is considered to be stable or improved if it has ≤15% reduction from the pretreatment value.

Notes: The 2-sided 95% CI for proportion of responders is calculated using the Clopper-Pearson method. Re-aligned baseline: For participants who received pegcetacoplan during the RCP in Study APL2-C3G-310, the baseline was defined as the baseline value used in Study APL2-C3G-310. For participants who received placebo during the RCP in

the antecedent study, the baseline was defined as the last available non-missing assessment prior to enrolling into the OLP in Study APL2-C3G-310.
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.13.1

2.7.6.4.2.3.2.4 タンパク尿（尿中タンパク／クレアチニン比）が 1 g/日未満を達成した経時的な被験者の割合

タンパク尿（uPCR）が 1 g/日未満を達成した被験者の割合（Combined Analysis、314 試験 ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.4-5 に示す。

タンパク尿（uPCR）が 1 g/日未満を達成した被験者の割合は Week 12（44.9%）から Week 48（53.8%）まで同程度であった。

表 2.7.6.4-5 タンパク尿（uPCR）が 1 g/日未満を達成した被験者の割合（Combined Analysis、314 試験 ITT 解析対象集団）

Analysis Visit [a]		Total (N=53)
Week 12	Number of evaluable participants, n	49
	Participants achieving proteinuria <1g/day, n (%)	22 (44.9)
	95% CI of proportion	30.67–59.77
Week 24	Number of evaluable participants, n	51
	Participants achieving proteinuria <1g/day, n (%)	25 (49.0)
	95% CI of proportion	34.75–63.40
Week 36	Number of evaluable participants, n	26
	Participants achieving proteinuria <1g/day, n (%)	10 (38.5)
	95% CI of proportion	20.23–59.43
Week 48	Number of evaluable participants, n	26
	Participants achieving proteinuria <1g/day, n (%)	14 (53.8)
	95% CI of proportion	33.37–73.41

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; n = number of evaluable participants; N = number of participants; uPCR = urine protein-to-creatinine ratio
a) Analysis visits were based on re-aligned baseline. The visit week was counted after receiving the first dose of pegcetacoplan in APL2-C3G-310 study.
Note: The 2-sided 95% CI for proportion of responders was calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.14.1

2.7.6.4.2.3.2.5 慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準尺度スコアの投与前からの変化量

Week 52 の FACIT-Fatigue 尺度スコアに意味のある変化は認められなかったが、これは被験者数が非常に少ないため意味のある結論を示せなかったことによる。

2.7.6.4.2.3.2.6 複合臨床アウトカムに到達するまでの期間

ペグセタコプランを最長 21 ヵ月投与した時点で 6 例（5%）が複合臨床アウトカム（血清中クレアチニン濃度の持続的な倍増、ステージ 5 の CKD 若しくは末期腎不全への進行、腎移植、又

は腎疾患若しくは心臓血管疾患による死亡のいずれかが初めて認められる）に到達した（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.16.1、Figure 14.2.16.1）。この評価項目には長期の追跡調査期間が必要である。

2.7.6.4.2.4 薬物動態

PK 評価の結果は最終の治験総括報告書に記載する。

2.7.6.4.2.5 薬力学

PD 評価の結果は最終の治験総括報告書に記載する。

2.7.6.4.2.6 免疫原性

ADA 評価の結果は最終の治験総括報告書に記載する。

2.7.6.4.2.7 安全性

2.7.6.4.2.7.1 曝露状況

治験薬の曝露状況（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）を表 2.7.6.4-6 に示す。

Re-Aligned 安全性解析対象集団の 120 例のペグセタコプランの初回投与からの投与期間の中央値は 242.5 日（範囲：1～631 日）で、118 例（98.3%）が少なくとも 1 回投与を受けた。

表 2.7.6.4-6 治験薬の曝露状況（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）

Category	Statistics	Total (N=120)
Total dose administered (mg)	n	118
	Mean (SD)	75396.8 (52256.48)
	Median	68094.0
	Q1, Q3	31320.0, 115560.0
	Min, Max	1080, 186840
Duration of treatment (days) [a]	n	120
	Mean (SD)	269.3 (181.72)
	Median	242.5
	Q1, Q3	141.0, 410.0
	Min, Max	1, 631
Participants who received at least one infusion	n (%)	118 (98.3)
Participants with any infusion missed	n (%)	15 (12.5)
Participants with one or more incomplete infusions	n (%)	21 (17.5)
Participants with any infusions interrupted	n (%)	18 (15.0)

Max = maximum; Min = minimum; n = number of evaluable participants; N = number of participants; Q = quartile; RCP = randomized controlled period; SD = standard deviation

a) Duration of treatment (days), defined as (last infusion date - first study drug infusion date in APL2-C3G-310 Study + 1).

Note: For participants who received pegcetacoplan during the RCP in the antecedent study, the first dose of pegcetacoplan around week 1 visit from Study APL2-C3G-310 was considered as the first infusion date. For participants who received placebo during the RCP in the antecedent study, the first dose of pegcetacoplan around week 26 visit was considered the first infusion date.
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.8.1a

治験薬の曝露状況（314 試験安全性解析対象集団）を表 2.7.6.4-7 に示す。

本試験に組み入れられた 53 例の投与期間の中央値は 134.0 日（範囲：1～386 日）で、全ての被験者が少なくとも 1 回投与を受けた。

表 2.7.6.4-7 治験薬の曝露状況（314 試験安全性解析対象集団）

Category	Statistics	Total (N=53)
Total dose administered (mg)	n	53
	Mean (SD)	40421.5 (26130.73)
	Median	34830.0
	Q1, Q3	18630.0, 59400.0
	Min, Max	1080, 101520
Duration of treatment (days) [a]	n	53
	Mean (SD)	146.0 (91.31)
	Median	134.0
	Q1, Q3	78.0, 218.0
	Min, Max	1, 386
Participants who received at least one infusion	n (%)	53 (100)
Participants with any infusion missed	n (%)	0
Participants with one or more incomplete infusions	n (%)	4 (7.5)
Participants with any infusions interrupted	n (%)	5 (9.4)

Max = maximum; Min = minimum; n = number of evaluable participants; N = number of participants; Q = quartile; SD = standard deviation
a) Duration of treatment (days), defined as (last infusion date - first infusion date in APL2-C3G-314 Study + 1).
Note: The week 52 visit for Study APL2-C3G-310 was also visit 1 for Study APL2-C3G-314, which was considered as the first infusion date.
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.8.1

2.7.6.4.2.7.2 有害事象

2.7.6.4.2.7.2.1 有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）を表 2.7.6.4-8 に示す。

Re-Aligned 安全性解析対象集団の 120 例では APL2-C3G-310.試験のペグセタコプランの投与開始後、94 例（78.3%）に TEAE が認められた。

ペグセタコプランの投与開始後に治験薬と因果関係ありと判断された 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 37 例（30.8%）に認められた。本試験では、曝露量で調整した治験薬と因果関係ありと判断された TEAE 及び注入手技と関連ありと判断された TEAE の発現割合に明らかな増加は認められなかった（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.39.1）。

ペグセタコプランの投与開始後に重篤な TEAE は 12 例（10.0%）に認められた。本試験では、重篤な TEAE は 1 例（腎機能障害及び末期腎疾患）のみに認められた。

本試験では死亡に至った TEAE は認められなかった。

ペグセタコプランの投与開始後に治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例（4.2%）に認められた。本試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例のみに認められた。

本試験では拒絶反応及び移植片機能損失は認められなかった。

表 2.7.6.4-8 有害事象発現例数の概要（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）

Events	APL2-C3G-310 [e] (N=120)	APL2-C3G-314 [f] (N=53)	Combined (N=120)
	n (%) m		
All TEAEs [a,b]	91 (75.8) 726	30 (56.6) 125	94 (78.3) 851
Pegcetacoplan-related TEAE [c]	44 (36.7) 271	10 (18.9) 70	49 (40.8) 341
Infusion-related TEAEs	34 (28.3) 226	6 (11.3) 65	37 (30.8) 291
Serious TEAE	11 (9.2) 23	1 (1.9) 2	12 (10.0) 25
Maximum severity of TEAEs			
Mild	47 (39.2)	19 (35.8)	45 (37.5)
Moderate	36 (30.0)	10 (18.9)	40 (33.3)
Severe	8 (6.7)	1 (1.9)	9 (7.5)
Infusion site reaction	32 (26.7) 227	6 (11.3) 65	35 (29.2) 292
TEAE leading to treatment withdrawn	4 (3.3) 4	1 (1.9) 1	5 (4.2) 5
TEAE leading to dose interruption	17 (14.2) 33	0	17 (14.2) 33
TEAE leading to study discontinuation	2 (1.7) 2	0	2 (1.7) 2
TEAE leading to death	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Rejection episodes [d]	0	0	0
Graft loss [d]	0	0	0

AE = adverse event; m = total event count; n = number of evaluable participants; N = number of participants; TEAE = treatment emergent adverse event

a) TEAEs were defined as any new AEs that began, or any pre-existing condition that worsened in severity, after the first ever dose of study medication in either Study APL2-C3G-310 or Study APL2-C3G-314 and up to 56 days beyond the last dose of study drug.

b) If a participant had multiple occurrences of a TEAE, the participant was counted only once in the participant count and the event was counted only once in the total unique events count, but all occurrences are counted in the total events count.

c) A treatment-related AE was defined as a TEAE with a relationship to study drug of Definitely Related or Possibly Related. Any AEs with missing or unknown relationship were considered as related to study drug.

d) Rejection episodes and graft loss were summarized for posttransplant patients only. Percentages were based on posttransplant population.
e) Only TEAEs that occur in Study APL2-C3G-310 and after the first dose of pegcetacoplan are summarized.
f) Only TEAEs that occur after the first dose of pegcetacoplan in Study APL2-C3G-314 are summarized.
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.25.1

2.7.6.4.2.7.2.2 比較的よくみられる有害事象

SOC 及び PT の発現割合が 5%以上の TEAE（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）を表 2.7.6.4-9 に示す。

ペグセタコプランの投与開始後によくみられた TEAE は発熱（16 例、13.3%）、上咽頭炎（15 例、12.5%）、並びに下痢及び頭痛（各 11 例、9.2%）であった。本試験では、曝露量で調整したこれらの TEAE の発現割合に明らかな増加は認められず、発熱及び頭痛は認められなかった（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.40.1）。

本試験では、試験期間中に髄膜炎菌又はヘモフィルス・インフルエンザ菌による感染は認められなかった。なお、APL2-C3G-310 試験の非盲検投与期間では 1 例に非重篤な有害事象の肺炎球菌性肺炎が認められた（APL2-C3G-314 Interim CSR Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.4-9 SOC 及び PT の発現割合が 5%以上の TEAE（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）

SOC PT	Combined (N=120) n (%) m
Any TEAE [a,b]	94 (78.3) 851
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (35.8)
発熱	16 (13.3)
疲労	7 (5.8)
注射部位紅斑	6 (5.0)
注射部位腫脹	6 (5.0)
感染症および寄生虫症	56 (46.7)
上咽頭炎	15 (12.5)
インフルエンザ	10 (8.3)
上気道感染	9 (7.5)
COVID-19	6 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	29 (24.2)
そう痒症	8 (6.7)
胃腸障害	34 (28.3)
下痢	11 (9.2)
悪心	9 (7.5)
嘔吐	9 (7.5)
腹痛	7 (5.8)

SOC PT	Combined (N=120) n (%) m
神経系障害	16 (13.3)
頭痛	11 (9.2)
腎および尿路障害	16 (13.3)
急性腎障害	7 (5.8)
血管障害	16 (13.3)
高血圧	8 (6.7)
低血圧	6 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	15 (12.5)
臨床検査	15 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	15 (12.5)
血液およびリンパ系障害	13 (10.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (16.7)
咳嗽	8 (6.7)
口腔咽頭痛	7 (5.8)
眼障害	11 (9.2)
代謝および栄養障害	19 (15.8)

AE = adverse event; m = total event count; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of evaluable participants; N = number of participants; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event

a) TEAEs were defined as any new AEs that began, or any pre-existing condition that worsened in severity, after the first ever dose of study medication in either Study APL2-C3G-310 or Study APL2-C3G-314 and up to 56 days beyond the last dose of study drug.

b) If a participant had multiple occurrences of a TEAE, the participant was counted only once in the participant count and the event was counted only once in the total unique events count, but all occurrences are counted in the total events count.

Note: AEs were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 26.0
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.26.1

2.7.6.4.2.7.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された TEAE（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）を表 2.7.6.4-10 に示す。

ペグセタコプランの投与開始後に治験薬と関連ありと判断された TEAE で最もよくみられた SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（27 例、22.5%）で、注射部位そう痒感（5 例、4.2%）、並びに注入部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び発熱（各 4 例、3.3%）が含まれた。次いでよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（13 例、10.8%）で、気管支炎、帯状疱疹及び上気道感染（各 2 例、1.7%）が含まれた。

表 2.7.6.4-10 治験薬と関連ありと判断された TEAE（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）

SOC PT	Combined (N=120) n (%) m
Any TEAE [a,b,c]	49 (40.8) 341
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (22.5)
注射部位そう痒感	5 (4.2)
注入部位腫脹	4 (3.3)
注射部位紅斑	4 (3.3)
注射部位腫脹	4 (3.3)
発熱	4 (3.3)
注入部位そう痒感	3 (2.5)
注射部位反応	3 (2.5)
疲労	2 (1.7)
注射部位疼痛	2 (1.7)
適用部位疼痛	1 (0.8)
無力症	1 (0.8)
注入部位不快感	1 (0.8)
注入部位紅斑	1 (0.8)
注入部位出血	1 (0.8)
注入部位浮腫	1 (0.8)
注入部位疼痛	1 (0.8)
注入部位発疹	1 (0.8)
注入部位反応	1 (0.8)
注射部位硬結	1 (0.8)
注射部位刺激感	1 (0.8)
倦怠感	1 (0.8)
粘膜の炎症	1 (0.8)
末梢腫脹	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	13 (10.8)
気管支炎	2 (1.7)
帯状疱疹	2 (1.7)
上気道感染	2 (1.7)
結膜炎	1 (0.8)
耳感染	1 (0.8)
帯状疱疹性髄膜脳炎	1 (0.8)
膿痂疹	1 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.8)
鼓膜炎	1 (0.8)
気道感染	1 (0.8)
細菌性気管気管支炎	1 (0.8)

SOC PT	Combined (N=120) n (%) m
皮膚および皮下組織障害	12 (10.0)
そう痒症	4 (3.3)
紅斑	3 (2.5)
ざ瘡	1 (0.8)
湿疹	1 (0.8)
丘疹性皮疹	1 (0.8)
酒さ	1 (0.8)
皮膚色素過剰	1 (0.8)
皮膚反応	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (0.8)
胃腸障害	7 (5.8)
悪心	4 (3.3)
腹痛	2 (1.7)
下痢	2 (1.7)
上腹部痛	1 (0.8)
胃排出不全	1 (0.8)
口唇腫脹	1 (0.8)
嘔吐	1 (0.8)
神経系障害	4 (3.3)
頭痛	4 (3.3)
臨床検査	3 (2.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)
シスタチン C 増加	1 (0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)
ウエスト周囲径増加	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	2 (1.7)
リンパ節症	1 (0.8)
好中球減少症	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.7)
注入に伴う反応	2 (1.7)
代謝および栄養障害	2 (1.7)
低アルブミン血症	1 (0.8)
低カリウム血症	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.7)
関節痛	1 (0.8)
筋肉痛	1 (0.8)
腎および尿路障害	2 (1.7)
急性腎障害	1 (0.8)
腎尿細管損傷	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (0.8)
耳痛	1 (0.8)

SOC PT	Combined (N=120) n (%) m
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)
口腔咽頭痛	1 (0.8)

AE = adverse event; m = total event count; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of evaluable participants; N = number of participants; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event

a) TEAEs were defined as any new AEs that began, or any pre-existing condition that worsened in severity, after the first ever dose of study medication in either Study APL2-C3G-310 or Study APL2-C3G-314 and up to 56 days beyond the last dose of study drug.
b) If a participant had multiple occurrences of a TEAE, the participant was counted only once in the participant count and the event was counted only once in the total unique events count, but all occurrences are counted in the total events count.
c) A treatment-related AE was defined as a TEAE with a relationship to study drug of Definitely Related or Possibly Related. Any AEs with missing or unknown relationship were considered as related to study drug.

Note: AEs were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 26.0
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.28.1

2.7.6.4.2.7.2.4 重症度別の有害事象

ペグセタコプランの投与開始後の 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 9 例（7.5%）に認められ、PT の内訳は回転性めまい、嘔吐、発熱、インフルエンザ、ウイルス感染、COVID-19 肺炎、帯状疱疹性髄膜脳炎、シャント機能不全、糸球体濾過率減少、脱水、急性腎障害、ネフローゼ症候群、腎機能障害、末期腎疾患及び呼吸不全であった（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.31.1）。

2.7.6.4.2.7.2.5 注入部位反応に該当する有害事象

注入部位反応に該当する TEAE（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）を表 2.7.6.4-11 に示す。

ペグセタコプランの投与開始後によくみられた注入部位反応に該当する TEAE は注射部位紅斑及び注射部位腫脹（各 6 例、5.0%）、注射部位そう痒感（5 例、4.2%）、注入部位腫脹（4 例、3.3%）、並びに注入部位紅斑、注入部位そう痒感及び注射部位反応（各 3 例、2.5%）であった。

表 2.7.6.4-11 注入部位反応に該当する TEAE（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）

SOC PT	Combined (N=120) n (%) m
Any TEAE [a,b]	35 (29.2) 292
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (23.3)
注射部位紅斑	6 (5.0)
注射部位腫脹	6 (5.0)
注射部位そう痒感	5 (4.2)

SOC PT	Combined (N=120) n (%) m
注入部位腫脹	4 (3.3)
注入部位紅斑	3 (2.5)
注入部位そう痒感	3 (2.5)
注射部位反応	3 (2.5)
注入部位反応	2 (1.7)
適用部位疼痛	1 (0.8)
注入部位内出血	1 (0.8)
注入部位不快感	1 (0.8)
注入部位出血	1 (0.8)
注入部位浮腫	1 (0.8)
注入部位疼痛	1 (0.8)
注入部位発疹	1 (0.8)
注射部位分泌	1 (0.8)
注射部位硬結	1 (0.8)
注射部位刺激感	1 (0.8)
注射部位疼痛	1 (0.8)
末梢腫脹	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.3)
紅斑	3 (2.5)
接触皮膚炎	1 (0.8)
そう痒症	1 (0.8)
皮膚色素過剰	1 (0.8)
皮膚反応	1 (0.8)
胃腸障害	2 (1.7)
腹水	1 (0.8)
悪心	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.7)
挫傷	1 (0.8)
注入に伴う反応	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.7)
四肢腫瘤	1 (0.8)
四肢痛	1 (0.8)
横紋筋融解症	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)
急性腎障害	1 (0.8)

AE = adverse event; m = total event count; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of evaluable participants; N = number of participants; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event

a) TEAEs were defined as any new AEs that began, or any pre-existing condition that worsened in severity, after the first ever dose of study medication in either Study APL2-C3G-310 or Study APL2-C3G-314 and up to 56 days beyond the last dose of study drug.

b) If a participant had multiple occurrences of a TEAE, the participant was counted only once in the participant count and the event was counted only once in the total unique events count, but all occurrences were counted in the total events count.

Note: AEs were coded to system organ class and preferred term using MedDRA version 26.0.
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Post hoc Table 14.5.10

2.7.6.4.2.7.2.6 死亡

APL2-C3G-310 試験では 1 例（0.8%）が死亡した。死因は COVID-19 肺炎による呼吸不全であった。本試験では死亡は認められなかった（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.36.1）。

2.7.6.4.2.7.2.7 重篤な有害事象

重篤な TEAE（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）を表 2.7.6.4-12 に示す。

ペグセタコプランの投与開始後に重篤な TEAE は 12 例（10.0%）に認められた。重篤な TEAE で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（5 例、4.2%）であった。本試験ではデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で重篤な感染は認められず、全ての重篤な感染は APL2-C3G-310 試験で発現した。

本試験ではデータカットオフ日時点で重篤な TEAE は 1 例（1.9%）のみに認められた。本被験者は末期腎疾患及び腎機能障害を発現し、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（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.30.1、Listing 16.2.7.4）。

表 2.7.6.4-12 重篤な TEAE（Combined Analysis、Re-Aligned 安全性解析対象集団）

SOC PT	Combined (N=120) n (%) m
Any TEAE [a,b]	12 (10.0) 25
感染症および寄生虫症	5 (4.2)
COVID-19 肺炎	1 (0.8)
帯状疱疹性髄膜脳炎	1 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.8)
肺炎	1 (0.8)
レンサ球菌性肺炎	1 (0.8)
ウイルス感染	1 (0.8)
腎および尿路障害	3 (2.5)
急性腎障害	2 (1.7)
末期腎疾患	1 (0.8)
ネフローゼ症候群	1 (0.8)
腎機能障害	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7)
発熱	2 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.7)
処置後血腫	1 (0.8)
シャント機能不全	1 (0.8)
代謝および栄養障害	2 (1.7)
脱水	2 (1.7)
低アルブミン血症	1 (0.8)

SOC PT	Combined (N=120) n (%) m
血管障害	2 (1.7)
高血圧	1 (0.8)
高血圧切迫症	1 (0.8)
胃腸障害	1 (0.8)
嘔吐	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)
呼吸不全	1 (0.8)

AE = adverse event; m = total event count; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of evaluable participants; N = number of participants; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event

a) TEAEs were defined as any new AEs that began, or any pre-existing condition that worsened in severity, after the first ever dose of study medication in either Study APL2-C3G-310 or Study APL2-C3G-314 and up to 56 days beyond the last dose of study drug.

b) If a participant had multiple occurrences of a TEAE, the participant was counted only once in the participant count and the event was counted only once in the total unique events count, but all occurrences were counted in the total events count.

Note: AEs were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 26.0.
Source: APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.30.1

2.7.6.4.2.7.2.8 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

ペグセタコプランの投与開始後に治験薬の投与中断に至った TEAE は 17 例（14.2%）に認められ、最も多く認められた PT は上気道感染及び COVID-19（各 3 例、2.5%）であった。本試験では治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.33.1）。

ペグセタコプランの投与開始後に治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例（4.2%）に認められ、末期腎疾患、ネフローゼ症候群、注入部位反応、帯状疱疹性髄膜脳炎及び呼吸不全（各 1 例、0.8%）であった。本試験で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（1.9%、末期腎疾患）であった（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.32.1）。

ペグセタコプランの投与開始後に試験中止に至った TEAE は 2 例（1.7%）に認められ、帯状疱疹性髄膜脳炎及び呼吸不全（各 1 例、0.8%）であった。本試験では試験中止に至った TEAE は認められなかった（APL2-C3G-314 Interim CSR Table 14.1.34.1）。

2.7.6.4.2.7.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.4.2.7.3.1 臨床検査値

該当なし。中間報告では臨床検査の評価は実施しなかった。

2.7.6.4.2.7.3.2 バイタルサイン

該当なし。中間報告ではバイタルサインの評価及び判定は実施しなかった。

2.7.6.4.2.7.3.3　心電図

該当なし。中間報告では心電図の評価及び判定は実施しなかった。

2.7.6.4.3　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長期投与し、中間報告の解析から 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りタンパク尿（uPCR）の顕著かつ臨床的に意味のある減少、及び eGFR の安定に持続的な効果が認められた。これらの効果は少なくとも Week 64 まで持続した。

本試験の安全性プロファイルは APL2-C3G-310 試験のデータと一致しており、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点でペグセタコプランを長期投与したときの新たな安全性の懸念は認められなかった。