2026 年 8 月改訂（第 7 版）

市販直後調査
2026年8月～2027年2月
効能又は効果追加：C3腎症、
一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎

日本標準商品分類番号：873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

補体(C3)阻害剤
ペグセタコプラン皮下注製剤

エムパベリ®皮下注1080mg

EMPAVELI® for Subcutaneous Injection

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 バイアル（20mL）中ペグセタコプラン 1080mg 含有
一般名	和名：ペグセタコプラン（JAN） 洋名：Pegcetacoplan（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023 年 3 月 27 日 薬価基準収載年月日：2023 年 8 月 30 日 販売開始年月日：2023 年 9 月 4 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社 発売元：旭化成セラピューティクス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成セラピューティクス株式会社　くすり相談窓口 TEL：0120-114-936　FAX：03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://akp-pharma-digital.com

本 IF は 2026 年 8 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。

(01)14987153016405

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ.概要に関する項目 …… 1
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 2
3. 製品の製剤学的特性 …… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 3
6. RMP の概要 …… 4

Ⅱ.名称に関する項目 …… 5
1. 販売名 …… 5
2. 一般名 …… 5
3. 構造式又は示性式 …… 5
4. 分子式及び分子量 …… 5
5. 化学名(命名法)又は本質 …… 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 6

Ⅲ.有効成分に関する項目 …… 7
1. 物理化学的性質 …… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 7

Ⅳ.製剤に関する項目 …… 8
1. 剤形 …… 8
2. 製剤の組成 …… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 9
9. 溶出性 …… 9
10. 容器・包装 …… 9
11. 別途提供される資材類 …… 9
12. その他 …… 9

Ⅴ.治療に関する項目 …… 10
1. 効能又は効果 …… 10
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 10
3. 用法及び用量 …… 10
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 12
5. 臨床成績 …… 13

Ⅵ.薬効薬理に関する項目 …… 55
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 55
2. 薬理作用 …… 55

Ⅶ.薬物動態に関する項目 …… 58
1. 血中濃度の推移 …… 58
2. 薬物速度論的パラメータ …… 60
3. 母集団(ポピュレーション)解析 …… 61
4. 吸収 …… 61
5. 分布 …… 62
6. 代謝 …… 62
7. 排泄 …… 62
8. トランスポーターに関する情報 …… 63
9. 透析等による除去率 …… 63
10. 特定の背景を有する患者 …… 63
11. その他 …… 63

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 …… 64
1. 警告内容とその理由 …… 64
2. 禁忌内容とその理由 …… 64
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 64
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 64
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 65
7. 相互作用 …… 66
8. 副作用 …… 66
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 67
10. 過量投与 …… 67
11. 適用上の注意 …… 67
12. その他の注意 …… 68

Ⅸ.非臨床試験に関する項目 …… 69
1. 薬理試験 …… 69
2. 毒性試験 …… 69

Ⅹ.管理的事項に関する項目 …… 71
1. 規制区分 …… 71
2. 有効期間 …… 71
3. 包装状態での貯法 …… 71
4. 取扱い上の注意 …… 71
5. 患者向け資材 …… 71
6. 同一成分・同効薬 …… 71
7. 国際誕生年月日 …… 72
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 72
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 72
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 72
11. 再審査期間 …… 72
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 72
13. 各種コード …… 72
14. 保険給付上の注意 …… 73

Ⅺ.文献 …… 74
1. 引用文献 …… 74
2. その他の参考文献 …… 76

Ⅻ.参考資料 …… 77
1. 主な外国での発売状況 …… 77
2. 海外における臨床支援情報 …… 81

ⅩⅢ.備考 …… 84
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 84
2. その他の関連資料 …… 84

略 語 表

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AH50	alternative complement pathway hemolytic activity	第二経路の補体価
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the drug concentration time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク
C3	complement component 3	補体 C3
C3G	C3 glomerulopathy	C3 腎症
C5	complement component 5	補体 C5
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CH50	total hemolytic complement activity assay	古典的溶血性補体経路活性
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	―
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準
GD	gestation day	妊娠日齢
GPI	glycophosphatidylinositol	グリコシルホスファチジルイノシトール
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
IC-MPGN	Immune complex membranoproliferative glomerulonephritis	免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎
ITC	isothermal titration calorimetry	等温滴定熱測定
ITT	intent-to-treat set	Intent-to-treat 解析対象集団
K_D	equilibrium binding constant	平衡結合定数
KDQOL	Kidney Disease Quality of Life	腎疾患に関連する生活の質
LASA	linear analog scale assessment	直線アナログスケール評価
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MMRM	mixed effect model for repeated measures	反復測定による混合モデル
MPGN	Membranoproliferative glomerulonephritis	膜性増殖性糸球体腎炎

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	pharmacodynamic	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PEG40	polyethylene glycol（40kDa nominal molecular weight）	ポリエチレングリコール（名目分子量 40kDa）
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PIGA	phosphatidylinositol glucan class A	ホスファチジルイノシトールグリカンークラス A
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PPD	post-partum day	出生後日
QLQ-C30	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 Scale	European Organisation for Research and Treatment of Cancer の生活の質質問票（30 項目）による Core 30 基準
QOL	quality of life	生活の質
sC5b-9	soluble C5b9 complex	可溶性 C5b-9
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
t_{max}	time of maximum observed concentration	最高濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
uPCR	urine protein-to-creatinine ratio	尿中タンパク／クレアチニン比
Vz/F	apparent total volume of distribution	見かけの分布容積

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペグセタコプラン（製品名：エムパベリ）は、補体カスケードの上流を阻害することにより発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の血管内溶血及び血管外溶血の両方を制御する補体（C3）阻害剤である。また、C3 腎症（C3G）、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎（一次性 IC-MPGN）の C3 分解産物並びに C5b 及び C5a の糸球体への沈着を防ぎ、炎症を解消し既存の沈着物を減少させる補体（C3）阻害剤でもある。海外では、「成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療」の適応で 2021 年 5 月に米国で初めて承認され、2026 年 4 月現在、「発作性夜間ヘモグロビン尿症」に係る効能・効果で 16 の国又は地域で承認されている。「C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」の効能・効果に関しては、2025 年 7 月に米国で「成人及び 12 歳以上の小児 C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎患者の蛋白尿減少の治療」の適応で承認され、2026 年 4 月現在、10 の国又は地域で承認されている。

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

PNH は慢性的な補体介在性溶血を特徴とし、主にホスファチジルイノシトールグリカンークラス A（PIGA）遺伝子の体細胞変異によって誘発される。この遺伝子変異はグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）の生合成を阻害して成熟血液細胞表面の GPI アンカー型補体調節タンパク質を欠損させるため、細胞は補体による攻撃に曝されることになる [1)]。PNH は生命を脅かす可能性のある、稀で慢性かつ後発性の血液疾患であり、補体を介した消耗性の溶血性貧血、骨髄機能不全及び血栓症のリスクを高める特徴がある。制御されていない補体活性化は、補体（C5）依存的な膜侵襲複合体（MAC）を介する血管内溶血、及び赤血球表面への C3 フラグメントの蓄積を介する血管外溶血を誘導する [2,3)]。

PNH による疾病負荷は大きく、高頻度にみられる症状は疲労（80%）、呼吸困難（64%）及びヘモグロビン尿症（62%）である。PNH 患者の多くは、血栓塞栓症リスクの顕著な増加など、慢性的な溶血に起因する臨床的に重大な血液学的転帰をたどり、最終的には標的臓器が障害されて死に至る [4)]。PNH は 1 年間に 100 万人あたり 1～10 人の割合で発生し、診断年齢の中央値は 30 代前半であり、患者の男女比に差はなく、明らかな民族的又は地理的な傾向は認められない [5)]。日本での PNH の有病率は 100 万人あたり約 3.6 人と推定されている [6)]。

日本では日本人を含む国際共同第III相試験（PEGASUS 試験/APL2-302 試験）において、エクリズマブ治療でヘモグロビン（Hb）値が 10.5g/dL 未満の PNH 患者に対するペグセタコプランの有効性及び安全性が評価されたことから、2023 年 3 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）は、病理組織所見上、メサンギウム細胞の増殖及び基質の増加、ならびに糸球体係蹄壁の肥厚により血管腔の狭小化を呈する慢性糸球体腎炎である。MPGN のうち、原因不明のものは一次性 MPGN と呼ばれ、C3G 及び一次性 IC-MPGN も含まれる [7)]。

C3G と一次性 IC-MPGN は、疾患の発現、予後及び治療アプローチの点で、非常に類似しており、いくつかの違いがあるものの、これらは「姉妹」疾患 [8)] 又は同じ疾患スペクトラムの一部として特徴的な糸球体腎障害パターンを持つものと見なされることがある [9-11)]。両疾患は、第二経路の活性化を示す血清 C3 低値の頻度、ならびに C3 腎炎因子及び第二経路タンパクをコードする遺伝子の変異の頻度の点で類似している [12)]。しかし、C3 染色の程度と共に診断時において両疾患を区別する免疫グロブリン（Ig）沈着の程度や、ネフローゼ症候群の頻度等の違いも存在する。ネフローゼ症候群は、C3G 患者（26～52%）と比較して、一次性 IC-MPGN 患者（43～70%）でより頻繁に認められる [13)]。患者が 1 回目の腎生検から次の腎生検にかけて両診断の間を移行することは珍しくなく、これは単一の診断を確立することの難しさ、及び Ig 沈着の状況で補体欠損が存在する可能性を反映している。

C3G 及び一次性 IC-MPGN の臨床症状は、腎機能が保持された無症候性の血尿及びタンパク尿から、完全なネフローゼ症候群又は急速進行性糸球体腎炎まで様々である [14)]。両疾患は異なる疾患であるが、相互に関連し、補体系、

特に第二経路の活性化異常により、腎臓の糸球体にC3を主体とする補体成分が沈着し、腎実質が障害される[14,15]。C3G及び一次性IC-MPGNは予後不良であり、患者の約30～50%が診断から5～10年以内に末期腎疾患に進行すると報告されている[16-18]。また、腎不全に進行する患者の大半は長期の透析が必要となり、透析開始直後は、特に生活の質が損なわれ、高い死亡リスクを伴う[19]。一次性MPGNは日本では難病に指定されており（指定難病223）、2024年度における医療受給者証を持つ患者数は440人であり、2023年の年間発症率は350～450人、患者総数は約1000人と推定されている[20,21]。

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（VALIANT試験/APL2-C3G-310試験）において、C3G又は一次性IC-MPGNを有する患者に対するペグセタコプランの有効性及び安全性が評価されたことから、2026年8月に「C3腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。なお、本剤は「C3腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」を予定される効能又は効果として、2025年5月に厚生労働省より希少疾病用医薬品（指定番号：（R7薬）第692号）に指定されている。

2. 製品の治療学的特性

1）**＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞**

ペグセタコプランは、PNHにおける血管内溶血及び血管外溶血の抑制が可能な世界初の補体（C3）阻害剤である。（「**Ⅵ.2.(1) 作用部位・作用機序**」の項参照）

＜C3腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

ペグセタコプランは、C3G及び一次性IC-MPGNにおけるC3分解産物の糸球体への沈着を防ぎ、既存の沈着物を減少させる補体（C3）阻害剤である。（「**Ⅵ.2.(1) 作用部位・作用機序**」の項参照）

2）**＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞**

国際共同第III相試験（PEGASUS試験/APL2-302試験）では、エクリズマブ治療でHb値が10.5g/dL未満のPNH患者に対して、ペグセタコプランは「無作為化投与期間の16週時点のHb値のベースラインからの変化量」において、エクリズマブに対する優越性が検証された（ペグセタコプラン群2.37g/dL、エクリズマブ群-1.47g/dL）（主要評価項目、検証的解析結果）。（「**Ⅴ.5.(4) 1) 有効性検証試験**」の項参照）

＜C3腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

国際共同第Ⅲ相試験（VALIANT試験/ APL2-C3G-310試験）では、ベースラインと比較した26週時点のuPCRの対数変換比の幾何平均値（95%CI）は、ペグセタコプラン群0.328（0.252, 0.428）、プラセボ群1.029（0.914, 1.159）であり、ペグセタコプラン群ではプラセボ群に比べてuPCRの対数変換比に有意差が認められ、ペグセタコプラン群のプラセボ群に対する優越性が検証された。プラセボ群と比較したペグセタコプラン群のuPCRの相対減少率（95%CI）は68.1%（57.3, 76.2）であった（主要評価項目、検証的解析結果）。26週時点のeGFRのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ペグセタコプラン群-1.497mL/min/1.73m^2、プラセボ群-7.808mL/min/1.73m^{2}であった［多重代入法を用いた反復測定による混合効果モデル（MMRM）※、p=0.0333、名目上のp値、両側有意水準α＝0.05］（主な副次評価項目）。（「**Ⅴ.5.(4) 1) 有効性検証試験**」の項参照）

※： 投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、ならびにベースラインのeGFRの連続固定共変量を含めたデータを解析した。

3）**＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞**

ペグセタコプランとして1回1080mgを週2回皮下投与する自己投与可能な医薬品である。なお、十分な効果が得られない場合には、1回1080mgを3日に1回の間隔で皮下投与することができる。（「**Ⅴ.3. 用法及び用量**」の項参照）

＜C3腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

18歳以上の患者にはペグセタコプランとして1回1080mgを週2回皮下投与する自己投与可能な医薬品である。なお、12歳以上18歳未満の患者では体重に基づいて投与量を調整し、週2回皮下投与する。（「**Ⅴ.3. 用法及び用量**」の項参照）

4）ペグセタコプランの重大な副作用として、感染症（頻度不明）、髄膜炎菌感染症（頻度不明）、過敏症（2.5%）があらわれることがある。また、主な副作用（5-10%）として、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注入部位反応が報告されている。（「**Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状、(2) その他の副作用**」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	（「I.6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材： 「適正使用ガイド（発作性夜間ヘモグロビン尿症）」「適正使用ガイド（C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎）」「患者安全性カード」 患者向け資材： 「エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ」「エムパベリによる治療を始める C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の患者さんとそのご家族の方へ」「患者安全性カード」 （「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について」（令和 8 年 8 月 24 日保医発 0824 第 4 号） （「X.14. 保険給付上の注意」の項参照）

本剤は「C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」を予定される効能又は効果として、2025 年 5 月に厚生労働省より希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 692 号）に指定されている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

＜効能共通＞

1）医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

1）国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

2）本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

1）製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

2）本剤の投与が、C3 腎症及び一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師に本剤の適正使用に関する情報提供を行い、適正使用を確保するため、流通管理

を実施している。

6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
過敏症	髄膜炎菌感染症 感染症（髄膜炎菌を除く） 本剤投与中止による重篤な溶血（発作性夜間ヘモグロビン尿症）	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査（C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎）
特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）
特定使用成績調査（C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査（C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎）
医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド、患者安全性カード）の作成、提供（発作性夜間ヘモグロビン尿症）
患者向け資材（エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ、患者安全性カード）の作成、提供
医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド、患者安全性カード）の作成、提供（C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎）
患者向け資材（エムパベリによる治療を始める C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の患者さんとそのご家族の方へ、患者安全性カード）の作成、提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
エムパベリ皮下注 1080mg

(2) 洋名
EMPAVELI for Subcutaneous Injection 1080mg

(3) 名称の由来
Empathy、Empower

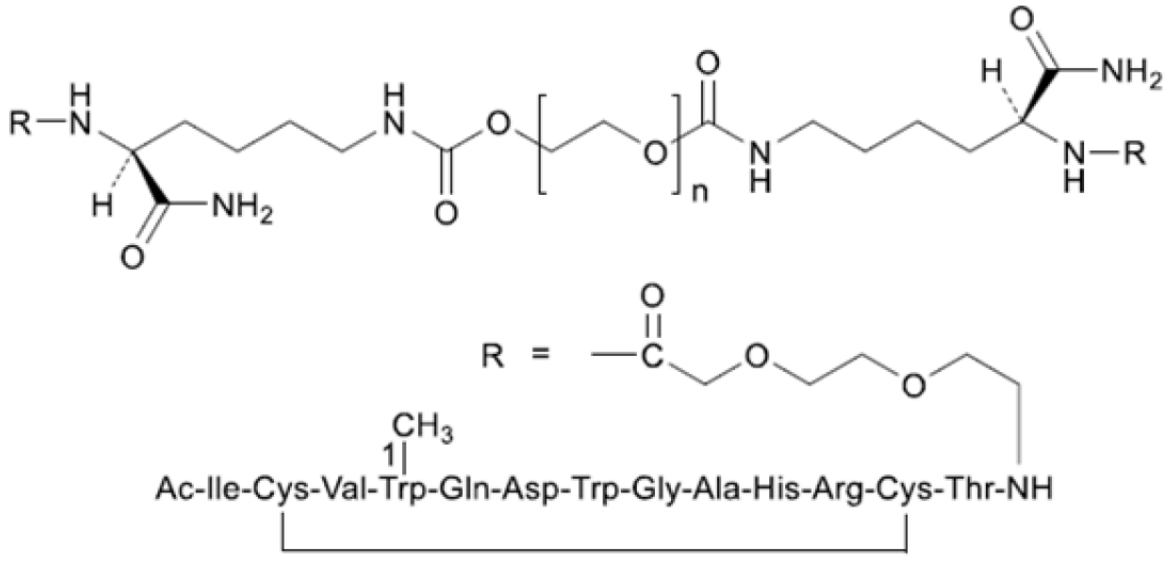
2. 一般名

(1) 和名（命名法）
ペグセタコプラン（JAN）

(2) 洋名（命名法）
Pegcetacoplan（JAN）

(3) ステム
-coplan

3. 構造式又は示性式



n は約 800～1100 である。

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{170}H_{248}N_{50}O_{47}S_4$（$C_2H_4O$）$_n$
分子量：約 43,500（ペプチド部分：3872.35）

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：

ペグセタコプランは PEG 化ペプチド（分子量 : 約 43,500）であり、補体 C3 に結合する 2 本の同一の合成ペプチドが、C 末端リシンアミドの ε-アミノ基を介してポリエチレングリコール（分子量 : 約 39,600）の両端にそれぞれ結合している。ペプチド部分は 15 個のアミノ酸残基からなる。化学名は以下の通りである。

O,*O*'-ビス[(*S*^{2},*S*^{12}-シクロ{*N*-アセチル-L-イソロイシル-L-システイニル-L-バリル-1-メチル-L-トリプトフィル-L-グルタミニル-L-α-アスパルチル-L-トリプトフィルグリシル-L-アラニル-L-ヒスチジル-L-アルギニル-L-システイニル-L-スレオニル-2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセチル-L-リシンアミド})-*N*$^{6.15}$-カルボニル]ポリエチレングリコール

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

APL-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色又は僅かに色を帯びた粉末又は塊

(2) 溶解性

水及び緩衝液（4.1%ソルビトールを含む 10mmol/L 酢酸緩衝液、pH5.0）に非常に溶けやすく、エタノール及び 5%デキストロース溶液に溶けやすい。

(3) 吸湿性

25°C におけるペグセタコプランの吸湿性は、相対湿度 65%以下では 3%未満であり、相対湿度 85%では 6%以下である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：開始温度 56°C、終了温度 69°C であり、融解ピーク温度は 61.7°C

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	温度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	低密度ポリエチレン袋＋アルミニウムラミネート袋（気密）	24 ヵ月	規格内
加速試験	5±3℃		6 ヵ月	規格内

光安定性試験の結果、原薬には類縁物質の増加が認められた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：質量分析、サイズ排除クロマトグラフィー
定量法：逆相クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別
注射剤（バイアル・溶液）

(2) 製剤の外観及び性状
無色～微黄色澄明な液

(3) 識別コード
該当しない

(4) 製剤の物性
pH：約 5.0
浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）：約 1

(5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤
1 バイアル（20mL）中

有効成分	ペグセタコプラン	1080mg
添加剤	ソルビトール	820mg
	氷酢酸	7.7mg
	酢酸ナトリウム三水和物	9.8mg
	注射用水	適量

(2) 電解質等の濃度
該当しない

(3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	―	塩化ブチルゴム栓で打栓されたガラスバイアル＋紙箱	30 ヵ月	規格内
加速試験	25℃	60% RH		6 ヵ月	類縁物質の経時的増加が認められた

7. 調製法及び溶解後の安定性

1）投与前に、微粒子、変色がないか目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。
2）シリンジに本剤を充填後、直ちに注入を開始すること。薬剤の調製開始後 2 時間以内に投与を完了すること。
（「Ⅷ. 11. **適用上の注意**」の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

エムパベリ皮下注 1080mg　20mL［1 バイアル］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

塩化ブチルゴム栓で打栓されたガラスバイアル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
○発作性夜間ヘモグロビン尿症
○C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
＜効能共通＞
5.1 本剤は、補体 C3 及び C3b に結合し、補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までにそれらのワクチンを接種すること。［1.1、11.1.1、11.1.2、17.1.1、17.1.2 参照］
＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞
5.2 補体（C5）阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合に投与すること。
＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞
5.3 本剤は、国内外の最新の診療ガイドラインを参考に、C3 染色や免疫グロブリン染色の結果等に基づき、C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎と確定診断された患者にのみ使用すること。
5.4 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（尿蛋白、腎機能等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.2 参照］

（解説）
5.1 本剤の企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。
5.2 国際共同第III相試験（APL2-302 試験）では、C5 阻害剤であるエクリズマブによる治療を受けても Hb 値が 10.5g/dL 未満である PNH 患者を対象として本剤の有効性が実証されたことに基づき設定した。
5.3 本剤の投与対象が C3G 又は一次性 IC-MPGN であることから、適切に適応患者を選択するよう注意喚起するために設定した。
5.4 臨床試験に組み入れられた患者及びその試験成績を理解した上で、本剤の適応となる患者を適切に選択する必要があるため、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞
通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。
＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞
通常、18 歳以上の患者にはペグセタコプランとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。
通常、12 歳以上 18 歳未満の患者にはペグセタコプランとして体重に基づいて下表に示す投与量を週 2 回皮下投与する。
投与量換算表

体重	初回投与量	2 回目投与量	3 回目以降投与量
50kg 以上	1080mg	1080mg	1080mg
35kg 以上 50kg 未満	648mg	810mg	810mg

30kg 以上 35kg 未満	540mg	540mg	648mg

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

本剤の投与レジメンの選択は、日本人健康被験者を対象とした単回投与第 I 相試験（APL2-102 試験）及び外国人健康被験者を対象とした単回投与第 I 相試験（APL-CP0713-1 試験）、並びに PNH 患者を対象とした第 I 相試験［APL-CP0514 試験（コホート 4)］、第 Ib 相試験（APL2-CP-PNH-204 試験)、第Ⅱa 相試験（APL2-202 試験）及び第III相試験（APL2-302 試験）によって裏付けられた。

APL-CP0514 試験（コホート 4)、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の累積データから、270mg/日の用量での本剤単独投与により、多くの患者（30 例中 22 例）で血液学的パラメータに臨床的に意味のある改善が認められることが示唆された。少数の患者（30 例中 6 例）では、本剤の長期単独投与期間中に確実な臨床反応を維持するために 360mg/日の用量が必要であった［6 例中 1 例には、360mg/日投与に加えて 720mg を 4 日に 1 回投与（ペグセタコプラン 440mg/日相当）することを例外的に許可した］。

患者の毎日の服薬負担を軽減させ、投与遵守率を向上させるために、より少ない投与回数（週 2 回）での有効性を検討した。APL2-302 試験の 16 週までのデータを含む 10 試験の併合データを用いた母集団薬物動態モデルでは、PNH 患者に本剤 1080mg を週 2 回皮下投与したときの曝露量は、270mg 及び 360mg をそれぞれ 1 日 1 回皮下投与したときに予想される曝露量の中間になることが確認された。APL2-302 試験での本剤の用法及び用量は 1080mg 週 2 回であった。曝露－反応解析では、本剤 270mg を 1 日 1 回及び本剤 1080mg を週 2 回、反復投与したときの曝露量は、いずれも PNH 患者での Hb 値の改善及び乳酸脱水素酵素（LDH）値のコントロールに有効であることが示された。ただし、270mg 1 日 1 回投与時の曝露量は、Hb 値に対する最大反応の 95%以上を引き起こす濃度、LDH 値に対する最大反応の 90%以上を引き起こす濃度に達すると予測される一方、1080mg 週 2 回投与時の曝露量はさらに効果が高く、Hb 値に対する最大反応の 99%以上、LDH 値に対する最大反応の 95%以上に達すると予測された。

＜用量調節＞

PNH 患者に対しては、個々の臨床効果に基づいて投与期間中に用量調節が必要な場合がある。裏付け 3 試験（APL-CP0514 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）では、最小有効量であることが確認された 270mg/日を PNH 患者 30 例に皮下投与した。30 例中 6 例（20%）は、長期の本剤単独投与期間中に確実な臨床効果を維持するために 360mg/日以上への用量調節を要した。APL2-302 試験の治験実施計画書では、臨床的に必要な場合［LDH 値が基準値上限（ULN）の 2 倍超の場合］には、1080mg を 3 日ごとへの増量を認めており、これによって、母集団薬物動態解析で予測された 360mg/日皮下投与時と同程度の曝露量が達成できる。

APL2-302 試験全期間では、15 例が本剤 1080mg を 3 日ごとに投与する用法及び用量へ増量した（2 例は無作為化投与期間中、13 例は非盲検投与期間中の増量)。他に治療の選択肢がないことも考慮すると、事後的に設定した基準に基づいて評価可能であった 12 例中 8 例にベネフィットが認められたことは意味のある結果である。また、ベネフィットが認められた 8 例中 4 例では 30 日以内に溶血が完全に消失しなかったが、PNH 患者で LDH 値をコントロールすることは臨床上重要であるため、LDH 値を低下させることは臨床的に意味のあることである。したがって、本剤 1080mg 週 2 回の皮下投与で溶血を適切に管理できない場合は、増量の選択肢を提供すべきと考えた。

本剤の皮下投与試験では、検討した用量で用量制限毒性は確認されなかった。1080mg 週 2 回の皮下投与で、Hb 値と LDH 値のいずれに対しても最大効果に近い効果が得られると考えられるため、この第III相試験及び予定する市販製剤での投与法は、血管内溶血の制御（LDH 値の反応）に加えて、貧血及び溶血全般のコントロール（Hb 値の反応）に関して適切である。

以上より、第III相試験で本剤 1080mg を週 2 回投与し、臨床的に判断された場合（LDH 値が ULN の 2 倍超の場合）は本剤 1080mg を 3 日ごとに投与することを可能とした選択は、血管内溶血の制御（LDH 値の改善）だけでなく、Hb 値、網赤血球数及びビリルビン値の改善で示される血管外溶血の制御にも適切であった。

＜日本人 PNH 患者における本剤の用法及び用量＞

APL2-102 試験、APL-CP0713-1 試験及び APL2-302 試験の結果から、180mg を超える用量を単回皮下投与した場合及び 1080mg を週 2 回皮下投与した場合のペグセタコプランの曝露量に、日本人と外国人で意味のある差はないことが示された。APL2-302 試験の結果から、本剤の薬力学に日本人部分集団と全体集団で意味のある差はないことが示された。また、APL2-302 試験の結果から、48 週時点の Hb 値及びベースラインからの変化量は日本人部分集

団と全体集団で一貫していることが示された。48 週時点の LDH の平均値は、全体集団と比較して日本人部分集団で低く、ベースラインからの変化量も大きいことが示された。これらの結果から、日本人の推奨用法及び用量も全体集団と同一とし、本剤として 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与することとした。

以上の結果及び CCDS に基づき、本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。」と設定した。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

C3G 及び一次性 IC-MPGN の成人に対する投与レジメンである 1080mg を週 2 回皮下投与は、意味のある PD 反応が生じるのに十分なペグセタコプランの全身曝露が得られ、概ね安全で良好な忍容性を示すよう意図された。
また、C3G 及び一次性 IC-MPGN の主要な臨床試験での青年期（12～17 歳）の被験者に対する投与レジメンは、成人被験者に対してペグセタコプラン 1080mg を週 2 回皮下投与したときと同様の曝露量を得ることを目的として設定した。青年期被験者の皮下投与レジメンを選択するために使用したモデル解析の結果を以下に要約する。

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

＜日本人の C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎患者における本剤の用法及び用量＞
上述の投与レジメンで実施した APL2-C3G-310 試験（日本人被験者 3 例を含む）において、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する有効性及び許容可能な安全性プロファイルが示された。
日本人と外国人の間で C3G 又は一次性 IC-MPGN の疾患特性に違いがなく、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する現在の治療法が本邦と他国で類似しており、外因性要因に違いはない。
加えて、ペグセタコプランの初回承認申請時に提出した PNH 患者を対象とした臨床試験の結果では、日本人と外国人の間で薬物動態パラメータに意味のある差は認められず、内因性要因に違いはなかった。さらに、APL2-C3G-310 試験の日本人被験者の有効性の結果は、全体集団の有効性の結果に基づく想定範囲内であり、日本人及び外国人の C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者の間でバイオマーカーの結果も同様であった。APL2-C3G-310 試験に参加した日本人被験者は少なく、一次性 IC-MPGN を有する被験者は組入れられなかったため、一概に結論づけることは難しいものの、これらの所見に基づき、日本人患者でも外国人患者と同様の用量で、同様の有効性を達成することが期待され、日本人患者に対する用量調節は不要と考えられる。これらに基づき、当該用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
＜効能共通＞
7.1 投与を忘れた場合は、気づいた時点で速やかに本剤を投与し、その後はあらかじめ定めた投与日に投与すること。
＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞
7.2 補体（C5）阻害剤から本剤に切り替える際は、補体（C5）阻害剤中止による溶血を抑えるため、本剤投与開始後 4 週間は補体（C5）阻害剤を併用すること。

（解説）
7.1 本剤の CCDS に基づき設定した。
7.2 本剤の CCDS に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

＜評価資料＞

Phase 試験 ID	試験の標題	日本人 外国人	対象	試験の 目的	被験者数	試験薬、用法・用量、 投与経路
第 I 相 APL-CP1014	健康被験者にペグセタコプランを反復漸増皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単一施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、反復漸増投与試験	外国人 （オーストラリア）	健康被験者	安全性 忍容性 薬物動態	20 例	コホート 1：ペグセタコプラン（100mg/mL）を 0.3mL（計 30mg）又はプラセボを連日皮下投与 コホート 2：ペグセタコプラン（100mg/mL）を 0.9mL（計 90mg）又はプラセボを連日皮下投与 コホート 3：ペグセタコプラン（100mg/mL）を 1.8mL（計 180mg）又はプラセボを連日皮下投与 コホート 4：ペグセタコプラン（150mg/mL）を 1.8mL（計 270mg）又はプラセボを連日皮下投与
第 I 相 APL2-CP-HV-401	健康被験者にペグセタコプランを単回漸増静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験	外国人 （オーストラリア）	健康被験者	安全性 忍容性 薬物動態	20 例	ペグセタコプラン（200mg、600mg、1500mg 及び 2300mg）又はプラセボを単回静脈内ボーラス投与
第 I 相 APL-CP0713-1	健康被験者にペグセタコプランを単回漸増皮下投与したときの安全性、忍容性及び血清中薬物動態を評価する単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験	外国人 （オーストラリア）	健康被験者	安全性 忍容性 血清中薬物動態	31 例	ペグセタコプラン（45mg、90mg、180mg、360mg、720mg 及び 1440mg）又はプラセボを単回皮下投与
第 I 相 APL2-101	健康被験者にペグセタコプランを 3 種類の用法（連日、週 2 回	外国人 （オーストラリア）	健康被験者	薬物動態 安全性 忍容性	40 例	コホート 1：ペグセタコプラン 360mg 又はプラセボを Crono Super PID ポンプ及び Neria 注入セットを用いて連

	及び週 1 回）で投与した場合の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する 28 日間無作為化、投与レジメン比較試験（コホート 1、2、及び 3 は二重盲検、プラセボ対照試験、コホート 4 及び 5 は非盲検試験でプラセボ対照は設定しない）					日皮下投与 コホート 2：ペグセタコプラン 1300mg 又はプラセボを FreedomEdge ポンプ及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週2回皮下投与 コホート 3：ペグセタコプラン 2600mg 又はプラセボを FreedomEdge ポンプ及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週1回皮下投与 コホート 4：ペグセタコプラン 1080mg を FreedomEdge ポンプ及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週 2 回皮下投与 コホート 5：ペグセタコプラン 1080mg を携帯型持続注入器を用いて週 2 回皮下投与
第 I 相 APL2-CP-PV-205	腎機能障害を有する被験者にペグセタコプラン 270mg を単回皮下投与した場合の薬物動態、忍容性、安全性及び血清中 C3 を評価する非盲検、非無作為化、並行群間試験	外国人 （ニュージーランド）	腎機能障害を有する被験者	薬物動態 忍容性 安全性 血清中 C3	16 例	ペグセタコプラン 270mg（100mg/mL）を計 2 回（1 回につき 1.35mL）腹部に皮下投与
第 I 相 APL2-102	健康被験者にペグセタコプランを単回漸増皮下投与した場合の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験（ブリッジング試験）	日本人	健康被験者	安全性 忍容性 薬物動態	20 例	4 つのコホートにペグセタコプラン 180mg、360mg、720mg 及び 1440mg を単回皮下投与 プラセボ
第 I 相 APL-CP0514	エクリズマブ投与で貧血が持続する PNH 患者にペグセタコプランを単回/反復皮下投与した場合	外国人 （米国）	エクリズマブ投与で貧血が持続する PNH 患者	安全性 忍容性 薬物動態	延べ 12 例 （実数 9 例）	コホート 1：ペグセタコプラン 25mg を単回皮下投与（Day 1）、少なくとも 28 日間の休薬期間後、ペグセタコプラン 5mg を 28 日間、連日皮下投与

	の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検、非無作為化、単回投与、反復漸増投与試験					コホート 2：ペグセタコプラン 50mg を単回皮下投与（Day 1）少なくとも 28 日間の休薬期間後、ペグセタコプラン 30mg を 28 日間、連日皮下投与 コホート 3：ペグセタコプラン 180mg を 28 日間、連日皮下投与 コホート 4：ペグセタコプラン 270～440mg/日を上乗せ投与、最長 2 年間 ペグセタコプラン単独投与：Day 252 ～ 626※ に 270 ～ 440mg/日の単独投与に移行
第 Ib 相 APL2-CP-PNH-204	エクリズマブによる治療歴がない PNH 患者にペグセタコプランを反復漸増皮下投与した場合の安全性、忍容性、予備的有効性及び薬物動態を評価する非盲検、反復漸増投与、パイロット試験	外国人 （香港、マレーシア、ニュージーランド、タイ、米国）	エクリズマブによる治療歴がない PNH 患者	安全性 忍容性 予備的有効性 薬物動態	延べ 23 例 （実数 22 例）	コホート 1：ペグセタコプラン 180mg/日を皮下投与 コホート 2：ペグセタコプラン 270mg/日又は 360mg/日を皮下投与
第Ⅱa 相 APL2-202	エクリズマブによる治療歴がない PNH 患者におけるペグセタコプラン反復漸増皮下投与の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、無作為化、反復漸増投与試験	外国人 （ブルガリア、セルビア共和国）	エクリズマブによる治療歴がない PNH 患者	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	4 例	ペグセタコプラン 270～360mg/日を皮下投与
第III相 APL2-302	エクリズマブを投与しても Hb 濃度が 10.5g/dL 未満の PNH 患者を対象にエクリズマブと比較したペグセタコプランの有効性及び安全性の確立のための前向き、	日本人 及び 外国人 （オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、ロシア、韓国、スペイン、英国、米国）	エクリズマブを投与しても Hb 濃度が 10.5g/dL 未満の PNH 患者	有効性 安全性	80 例 （日本人 10 例を含む）	ペグセタコプラン 1080mg 週 2 回皮下投与を投与開始用量とし、必要な場合はペグセタコプラン 1080mg 3 日ごと皮下投与に増量可能 エクリズマブを試験前の用量で投与

	無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照比較試験					
QT/QTc APL-EX20-CP-004	第Ⅲ相試験（APL2-302 試験）及び第 I 相試験（APL2-101 試験）における心電図パラメータに対するペグセタコプランの影響評価の報告	APL2-302 試験： 日本人 及び 外国人 （オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、ロシア、韓国、スペイン、英国、米国） APL2-101 試験： 外国人 （オーストラリア）	APL2-302 試験： エクリズマブを投与しても Hb 濃度が 10.5g/dL 未満の PNH 患者 APL2-101 試験： 健康被験者	心電図パラメータ	APL2-302 試験： 69 例 （日本人 10 例を含む） APL2-101 試験： 40 例	APL2-302 試験： ペグセタコプラン 1080mg 週 2 回皮下投与を投与開始用量とし、必要な場合はペグセタコプラン 1080mg 3 日ごと皮下投与に増量可能 エクリズマブを試験前の用量で投与 APL2-101 試験： ペグセタコプラン 360mg 1 日 1 回皮下投与×4 週間 ペグセタコプラン 1300mg 週 2 回皮下投与×4 週間 ペグセタコプラン 2600mg 週 1 回皮下投与×4 週間 ペグセタコプラン 1080mg 週 2 回皮下投与×4 週間
母集団薬物動態 APL-EX20-CP-002	健康被験者、腎機能障害を有する被験者、PNH 患者におけるペグセタコプランの濃度－時間プロファイルを特徴付けるための薬物動態モデルの開発	日本人 及び 外国人	健康被験者、腎機能障害を有する被験者、PNH 患者	母集団薬物動態モデル	239 例 （日本人 26 例を含む）	―
母集団曝露量－反応 APL-EX20-CP-003	ペグセタコプランによる治療を受けた PNH 患者における Hb 及び LDH の曝露量－反応モデルの開発	日本人 及び 外国人	PNH 患者	Hb 及び LDH の曝露量－反応モデル	115 例 （日本人 10 例を含む）	―

※：治験実施計画書第 6 版改訂後、製剤及び投与方法を 1 日 1 回注射から自己投与ポンプを用いる 1 日 1 回投与に切り替えた。270mg を投与する際、製剤の濃度により、規定上、最大 280mg までの投与が可能であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対しては「通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。」である。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

＜評価資料＞

Phase 試験 ID	試験の標題	日本人 外国人	対象	試験の目的	被験者数	試験薬、用法・用量、投与経路
第Ⅲ相	C3G 又は一次性	日本人	C3G 又は一次性	有効性	124 例	成人及び体重 50kg 以上の青

APL2-C3G-310 試験	IC-MPGN を有する患者にペグセタコプランを投与したときの有効性、安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	及び 外国人（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ、ポーランド、韓国、スペイン、スイス、英国、米国）	IC-MPGN を有する患者	安全性	（日本人 3 例を含む）	年期の被験者：ペグセタコプラン 1080mg を週 2 回皮下投与 体重 35kg 以上 50kg 未満の青年期の被験者：初回にペグセタコプラン 648mg、その後 810mg を週 2 回皮下投与 体重 30kg 以上 35kg 未満の青年期の被験者：初回及び 2 回目にペグセタコプラン 540mg、その後 648mg を週 2 回皮下投与
第Ⅱ相 APL2-C3G-204 試験	腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者にペグセタコプランを投与したときの有効性、安全性を評価する多施設、非盲検、無作為化、比較対照試験	外国人 （米国、オランダ、フランス、スペイン、イタリア、スイス、オーストリア、英国、アルゼンチン、ブラジル、オーストラリア）	腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者	有効性 安全性	13 例	ペグセタコプラン 1080mg を週 2 回皮下投与

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

「Ⅶ.1.(2) **臨床試験で確認された血中濃度**」の項参照

2) 薬力学的試験

「Ⅴ.5.(4) 1) **有効性検証試験**」の項参照

(3) 用量反応探索試験

・海外第Ⅰ相試験（APL-CP0514 試験）[22]（海外データ）

目的	エクリズマブによる治療で貧血が改善されない PNH 患者にペグセタコプランを単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。
試験 デザイン	第 I 相、非盲検、前向き、非無作為化、単回及び反復漸増投与試験
対象	エクリズマブによる治療で貧血が改善されない PNH 患者 9 例（延べ 12 例）
主な 選択基準	・18 歳以上 ・体重 55kg 超 ・エクリズマブが 3 ヵ月以上投与されている ・スクリーニング時に Hb 値が 10g/dL 未満又はスクリーニング前 12 ヵ月以内に輸血を受けた など
主な 除外基準	・骨髄移植歴 など
試験方法	コホート 1 では Day 1 にペグセタコプラン 25mg が単回皮下投与され、28 日間以上の休薬後、ペ

	グセタコプラン 5mg が 28 日間 1 日 1 回皮下投与された。 コホート 2 では Day 1 にペグセタコプラン 50mg が単回皮下投与され、28 日間以上の休薬後、ペグセタコプラン 30mg が 28 日間 1 日 1 回皮下投与された。 コホート 3 ではペグセタコプラン 180mg が 28 日間 1 日 1 回皮下投与された。 コホート 4 ではペグセタコプラン 270mg が最長 729 日まで 1 日 1 回皮下投与されることとし、Day 28 以降、十分な臨床効果が得られないときには、治験依頼者と協議の上承認を得て、投与量を 360mg/日まで増量可能とした。治験実施計画書第 6 版改訂後、製剤及び投与方法を 1 日 1 回注射から自己投与ポンプを用いる 1 日 1 回投与に切り替えた。270mg を投与する際、製剤の濃度により、規定上、最大 280mg までの投与が可能であった。
評価項目	＜安全性評価項目＞ ・治験薬投与下で発現した有害事象 など ＜有効性評価項目＞ ・LDH 値のベースラインからの変化量 ・ハプトグロビン値のベースラインからの変化量 ・Hb 値のベースラインからの変化量 など
結果	＜安全性評価項目＞ 反復投与期間及び追跡調査期間の副作用は 62.5%（5/8 例）に認められ、その内訳は注射部位硬結、注射部位疼痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 25.0%（2 例）、腹部不快感、疲労、注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、筋肉痛、四肢痛、灼熱感、全身紅斑、爪破損、点状出血、そう痒症各 12.5%（1 例）であった。 重篤な有害事象は 2 例（貧血・下部消化管出血・膵炎・門脈血栓症・敗血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、投与中止に至った有害事象は 1 例（不安・うつ病）認められた。 本試験の反復投与期間及び追跡調査期間において死亡は認められなかった。 ＜有効性評価項目＞ 1）LDH 値のベースラインからの変化量 コホート 4 において、LDH 値のベースラインからの変化量の平均値は、4 週で-72.7U/L、13 週で-97.3U/L、49 週で-5.3U/L であった。 2）ハプトグロビン値のベースラインからの変化量 コホート 4 において、ハプトグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、4 週で 0.310g/L、13 週で 0.193g/L、49 週で-0.043g/L であった。 3）Hb 値のベースラインからの変化量 コホート 4 において、Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、4 週で 2.72g/dL、13 週で 2.98g/dL、49 週で 3.45g/dL であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対しては「通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。」である。

・海外第 Ib 相試験（APL2-CP-PNH-204 試験）[23]（海外データ）

目的	エクリズマブによる治療歴のない PNH 患者にペグセタコプランを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、予備的な有効性及び薬物動態を評価する。
試験 デザイン	第 Ib 相、非盲検、反復漸増投与、パイロット試験

対象	PNH と診断された 18 歳以上の患者 22 例
主な 選択基準	・18 歳以上 ・体重 40kg 超 ・BMI 38.0kg/m^2 以下 ・スクリーニング時の LDH 値が ULN の 2 倍以上 ・最後の輸血をスクリーニング前 12 ヵ月以内に受けている など
主な 除外基準	・エクリズマブによる治療歴 など
試験方法	コホート 1 ではペグセタコプラン 180mg/日、コホート 2 では 270mg/日（治療効果に基づき臨床的に必要な場合は最大 360mg/日まで増量可）が皮下投与された。 コホート 1 の患者は、ペグセタコプラン 180mg/日が最大 28 日間投与された。コホート 2 の患者は、非盲検の継続試験に移行する場合又はパート 2C に移行する場合、非盲検の継続試験への組入れが可能となるまで、ペグセタコプラン 270mg/日が最大 364 日間投与された。コホート 2 では、治療効果に基づき臨床的に必要な場合は、ペグセタコプランの用量を最大 360mg/日まで増量可能とした。用量漸増は、患者毎に治験担当医師及び治験依頼者により承認され、実施された。ペグセタコプランは、単回もしくは 2 回のボーラス皮下投与、又は単回の皮下注入により投与された。
評価項目	＜有効性評価項目＞ 〔主要評価項目〕 ・LDH 値のベースラインからの変化量 ・ハプトグロビン値のベースラインからの変化量 ・Hb 値のベースラインからの変化量 ＜安全性評価項目＞ ・治験薬投与下で発現した有害事象 など
結果	＜有効性評価項目＞ 〔主要評価項目〕 1）LDH 値のベースラインからの変化量 コホート 2 において、LDH 値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で -2188.3U/L、Day 85 で-2094.0U/L、Day 365 で-2105.2U/L であった。 2）ハプトグロビン値のベースラインからの変化量 コホート 2 において、ハプトグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 0.435g/L、Day 85 で 0.094g/L、Day 365 で 0.066g/L であった。 3）Hb 値のベースラインからの変化量 コホート 2 において、Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 2.77g/dL、Day 85 で 3.45g/dL、Day 365 で 3.68g/dL であった。 ＜安全性評価項目＞ 副作用は 45.5%（10/22 例）に認められた。発現頻度が 5%以上であった副作用は注射部位紅斑 18.2%（4 例）、斑状丘疹状皮疹、低カリウム血症各 9.1%（2 例）であった。 重篤な有害事象は 6 例（過敏症・会陰癢、腹部新生物、血管内溶血・急性腎不全、関節脱臼、肺臓炎・溶血・発作性夜間ヘモグロビン尿症、急性胆嚢炎・溶血・腹痛）、投与中止に至った有害事象は 2 例（腹部新生物、過敏症）認められた。 本試験において死亡が 1 例（再生不良性貧血）認められた。

注）本剤の承認された用法及び用量は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対しては「通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。」である。

・海外第Ⅱa 相試験（APL2-202 試験）[24]（海外データ）

目的	エクリズマブによる治療歴のない PNH 患者にペグセタコプランを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価する。
試験 デザイン	第Ⅱa 相、非盲検、無作為化、反復漸増投与試験
対象	PNH と診断された 18 歳以上の患者 4 例
主な 選択基準	・18 歳以上 ・スクリーニング前 12 ヵ月以内に輸血を受けている ・スクリーニング時の血小板数 30000/mm^3 超かつ好中球絶対数 500/mm^3 超 ・スクリーニング時の LDH 値が ULN の 2 倍以上 など
主な 除外基準	・エクリズマブによる治療歴 ・活動性の細菌感染症 ・遺伝性の補体欠損症 ・骨髄移植歴 ・重度の再生不良性貧血 ・スクリーニング時に Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔の延長（男性 450ms 超、女性 470ms 超と定義） など
試験方法	ペグセタコプラン 270mg/日（Day 29 以降、最大 360mg/日まで）が Day 1～364 に皮下投与された。
評価項目	＜有効性評価項目＞ 〔主要評価項目〕 ・LDH 値のベースラインからの変化量 ・ハプトグロビン値のベースラインからの変化量 ・Hb 値のベースラインからの変化量 ＜安全性評価項目＞ ・治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合 など
結果	＜有効性評価項目＞ 〔主要評価項目〕 1）LDH 値のベースラインからの変化量 LDH 値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で-2373.5U/L、Day 85 で-2303.8U/L、Day 365 で-2322.8U/L であった。 2）ハプトグロビン値のベースラインからの変化量 ハプトグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 0.43g/L、Day 85 で 0.00g/L、Day 365 で 0.08g/L であった。 3）Hb 値のベースラインからの変化量 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 2.58g/dL、Day 85 で 4.31g/dL、Day 365 で 5.27g/dL であった。 ＜安全性評価項目＞ 副作用は 50.0%（2/4 例）に認められ、その内訳は注射部位変色、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、めまい、紅斑各 25.0%（1 例）であった。 重篤な有害事象は 1 例（肋骨骨折）認められた。 本試験において、投与中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対しては「通常、成人には、ペグセタコプランとして 1

回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

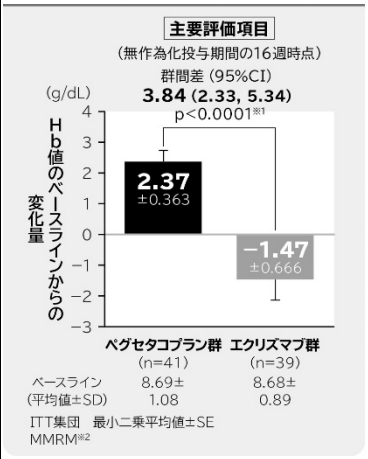
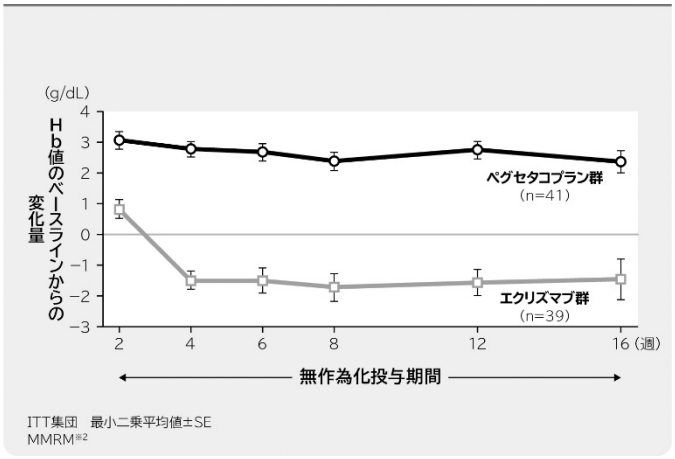
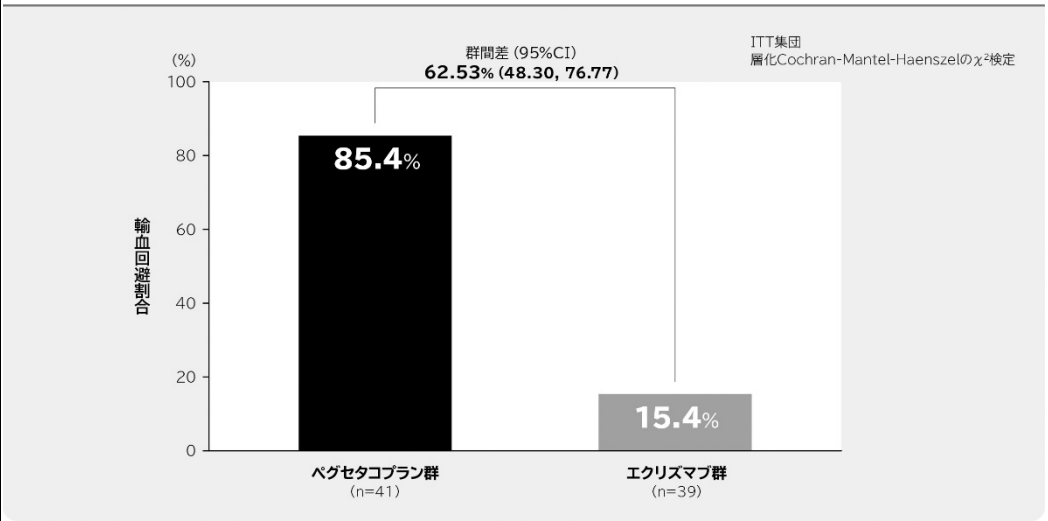
＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

・国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験/APL2-302 試験）[25,26]

目的	エクリズマブ治療で Hb 値が 10.5g/dL 未満である PNH 患者に対して、ペグセタコプランを投与したときの有効性及び安全性を、エクリズマブ継続投与と比較する。
試験 デザイン	前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照比較試験
対象	高感度フローサイトメトリーを用いて PNH と診断された 18 歳以上の男女で、スクリーニング来院前 3 ヵ月間にわたる一定用量のエクリズマブ治療にも関わらず Hb 値が 10.5g/dL 未満であった患者 80 例（日本人 10 例を含む）
主な 選択基準	・18 歳以上 ・高感度フローサイトメトリーで PNH の初期診断が確定 ・エクリズマブを投与中であり、エクリズマブの用量はスクリーニング来院前 3 ヵ月以上一定 ・スクリーニング時の Hb 値が 10.5g/dL 未満 ・スクリーニング時の網赤血球数が 1.0×ULN 超 ・スクリーニング時の血小板数が 50000/mm^3 超 ・スクリーニング時の好中球数が 500/mm^3 超 ・被験者がワクチンのノンレスポンダーであるという記録がある場合を除き、Day 1 投与前 2 年以内に、肺炎連鎖球菌ワクチン、髄膜炎菌 A 型、C 型、W 型、Y 型及び B 型ワクチン、並びにインフルエンザ菌 b 型ワクチン接種歴がある、又はペグセタコプランの投与開始 14 日以内にワクチン接種を受けることに合意している ・BMI が 35.0kg/m^2 未満 など
主な 除外基準	・Day -28（ペグセタコプラン初回投与）前 1 週間以内に、活動性細菌感染が消失していない ・スクリーニング前 4 週間以内に鉄、葉酸、ビタミン B_{12}、又はエリスロポエチン投与を受けた（用量が安定している場合は投与可能） ・遺伝性補体欠損症 ・骨髄移植歴 など
試験方法	本試験の投与期間は、導入投与期間［4 週間：-4 週～Day 1（治験薬投与前）］、無作為化投与期間（16 週間：Day 1～16 週）及び非盲検投与期間（32 週間）とした。 ・導入投与期間には、本試験組入れ前の用法及び用量のエクリズマブ投与に加え、ペグセタコプラン 1080mg が週 2 回自己皮下投与された。 ・無作為化投与期間では、被験者をペグセタコプラン単独投与群（ペグセタコプラン群）又はエクリズマブ単独投与群（エクリズマブ群）のいずれかの群に無作為に 1:1 で割り付けた。なお、層別無作為化には以下の層別因子を用いた。 ①Day -28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数（濃厚赤血球輸血単位を問わない）：4 回未満/4 回以上 ②スクリーニング時の血小板数：100000/mm^3 未満/100000/mm^3 以上 ・非盲検投与期間では、無作為化投与期間のペグセタコプラン群はペグセタコプランを継続して投与し（ペグセタコプラン継続群）、無作為化投与期間のエクリズマブ群はペグセタコプラン投与に切り替えた（エクリズマブ/ペグセタコプラン群）。なお、エクリズマブ/ペグセタコプラン群では、4 週間の非盲検導入投与期間（17～20 週）にエクリズマブ及びペグセタコプランを併用した後に、ペグセタコプラン単独投与に切り替えた。
評価項目	＜有効性評価項目＞ 〔主要評価項目〕

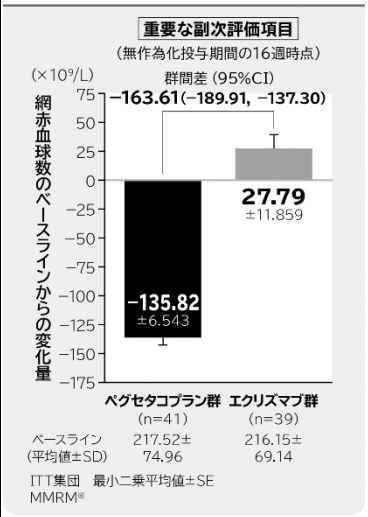
	・無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量（検証的解析項目） 〔重要な副次評価項目〕 ・輸血回避割合：無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合 ・無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点の Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-Fatigue）スコアのベースラインからの変化量 〔その他の副次評価項目〕 ・輸血をしない状態での Hb 値の改善割合：無作為化投与期間の 16 週時点に Hb 値がベースラインから 1g/dL 以上改善した被験者の割合 ・輸血をしない状態での Hb 値の正常化割合：無作為化投与期間の 16 週時点に Hb 値が基準値下限（LLN）超となった被験者の割合 ・輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合：無作為化投与期間の 16 週時点に網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合 ・無作為化投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位（Day 1～16 週及び 4～16 週） ・無作為化投与期間の 16 週時点の間接ビリルビン値のベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点の直線アナログスケール評価（LASA）スコアのベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点の European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の生活の質（QOL）質問票（30 項目）による Core 30 基準（QLQ-C30）スコアのベースラインからの変化量 ・17～48 週の Hb 値のベースラインからの変化量 ・17～48 週の網赤血球数のベースラインからの変化量 ・17～48 週の LDH 値のベースラインからの変化量 ・17～48 週の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 ・17～48 週の LASA スコアのベースラインからの変化量 ・非盲検投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位（17～48 週及び 20～48 週） ・17～48 週の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量 ＜安全性評価項目＞ ・治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合 など ＜薬力学評価項目＞ ・無作為化投与期間の 16 週時点の PNH タイプⅡ+Ⅲ赤血球割合のベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点の C3 オプソニン化 PNH タイプⅡ+Ⅲ赤血球割合のベースラインからの変化量 など ＜薬物動態評価項目＞ ・ペグセタコプランの薬物動態
解析計画	＜主要評価項目の解析＞ 主要評価項目は、Intent-to-treat（ITT）集団（無作為化されたすべての被験者を含む集団）を対象に無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量とした。被験者が無作為化投与期間中に輸血を受けた場合又は試験中止となった場合は、輸血まで又は試験中止時までの Hb 値を解析対象とした。主要評価項目の解析は、16 週時点におけるペグセタコプラン及びエクリズマブの Hb 値のベースラインからの変化量を求め、群間比較を反復測定による混合モデル（MMRM）

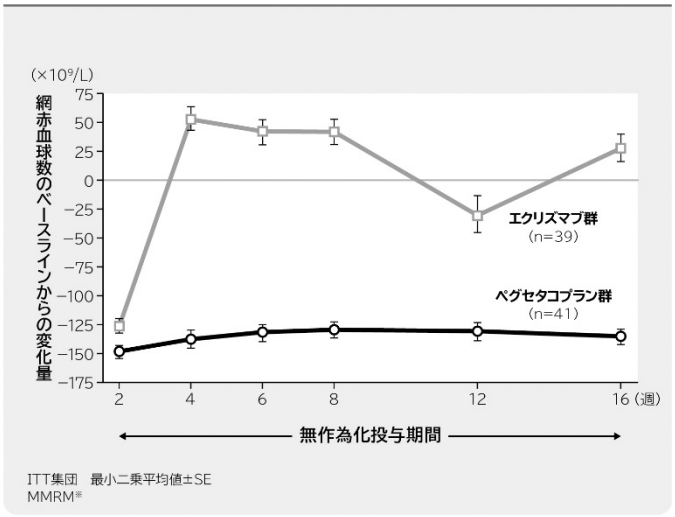
	を用いて評価した。また、両側 95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した。主要評価項目の結果への輸血による影響を回避するため、初回輸血後のすべての値をデータから除外し、MMRM を用いて、ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。主要評価項目に対して、輸血で打ち切られた対照群のデータに基づくパターン補完及び Tipping Point 法に基づく補完の 2 種類の感度分析を実施した。 ＜重要な副次評価項目の解析＞ 重要な副次評価項目の解析は、非劣性検定に基づき評価した。階層的検定手順に従い重要な副次評価項目の検定を行った。非劣性が確認されない変数があった場合、その後のすべての検定を実施しないこととした。すべての重要な副次評価項目で非劣性が示された後に、輸血回避割合、無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量、LDH 値のベースラインからの変化量及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の有意性を評価した。無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は、各評価項目のベースラインを共変量とし、ITT 集団及び改変 ITT（mITT）集団（ITT 集団のうち、無作為化投与期間の無作為化後 4 週の来院以降に治験薬の単独投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む集団）を対象としたこと以外は、主要評価項目の解析と同じ方法を用いて評価した。輸血回避割合については投与群別に示し、層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて投与群間比較を実施した。重要な副次評価項目の非劣性の達成要件は、輸血回避割合では群間差の 95%CI の下限値が非劣性マージンの-20%より大きい場合、網赤血球数では群間差の 95%CI の上限値が非劣性マージンの 10×10^9/L より小さい場合、LDH 値では群間差の 95%CI の上限値が非劣性マージンの 20U/L より小さい場合、FACIT-Fatigue スコアでは群間差の 95%CI の下限値が非劣性マージンの-3 より大きい場合とした。 ＜その他の副次評価項目の解析＞ その他の副次評価項目の解析では、ITT 集団を用いて 48 週時点までの実測値及びベースラインからの変化量を、無作為化投与期間及び治験期間全体の各来院ごとに投与群別に要約した。16 週までの無作為化投与期間における評価項目では、主要評価項目及び重要な副次評価項目と同様に、輸血によるデータの打ち切りを実施した。 間接ビリルビン値、ハプトグロビン値、LASA スコア及び QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量は、主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析と同様に MMRM を用いて評価した。輸血をしない状態での Hb 値の改善割合、輸血をしない状態での Hb 値の正常化割合及び輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合については、層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて群間差及び 95%CI を算出した。 17～48 週の非盲検投与期間における評価項目では、輸血によるデータの打ち切りは実施せず、ITT 集団を用いて 48 週時点までの実測値及びベースラインからの変化量を、無作為化投与期間及び治験期間全体の各来院ごとに投与群別に要約した。 サブグループ解析として、日本人集団における主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目について、実測値及びベースラインからの変化量（輸血によるデータの打ち切りあり）に関する記述統計量を示した。 ＜安全性の解析＞ 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む集団とした。全集団に加え、日本人集団についてのサブグループ解析も行った。 ＜薬力学の解析＞ 薬力学の解析は、ITT 集団のうち治験薬投与後に評価可能な薬力学測定値を 1 つ以上有するすべての被験者を含む集団（PD 集団）を対象に実施した。PNH タイプⅡ+Ⅲ赤血球、C3 オプソニン化 PNH タイプⅡ+Ⅲ赤血球の実測値、無作為化投与期間の 16 週時点のベースラインからの変化量の記述統計量を各来院ごとに投与群別に示した。

	＜薬物動態の解析＞ 各評価時点のペグセタコプラン濃度の記述統計量を投与群別に要約した。平均（±標準誤差）濃度プロファイルを投与群別に評価時点ごとに線形グラフ及び片対数グラフにそれぞれプロットした。
結果	＜有効性評価項目＞ 〔主要評価項目〕 1）無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量（検証的解析結果） 無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）はペグセタコプラン群 2.37g/dL、エクリズマブ群-1.47g/dL、群間差は 3.84g/dL（95%CI：2.33, 5.34）であり、ペグセタコプラン群ではエクリズマブ群に比べて Hb 値の変化量に有意差が認められ、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する優越性が検証された。   ※1：有意水準α=0.05 ※2：ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。 〔重要な副次評価項目〕 1）輸血回避割合：無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合 輸血回避割合はペグセタコプラン群 85.4%、エクリズマブ群 15.4%、群間差は 62.53%（95%CI：48.30, 76.77）であり、95%CI の下限値が非劣性マージンの-20%より大きかったため、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する非劣性が示された。 

2）無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量

無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）はペグセタコプラン群-135.82×10^9/L、エクリズマブ群 27.79×10^9/L、群間差は-163.61×10^9/L（95%CI：-189.91, -137.30）であり、95%CI の上限値が非劣性マージンの 10×10^9/L より小さかったため、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する非劣性が示された。

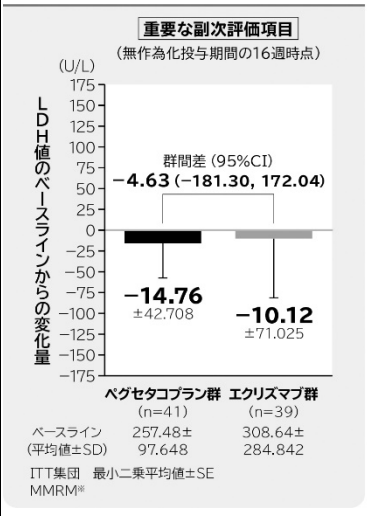


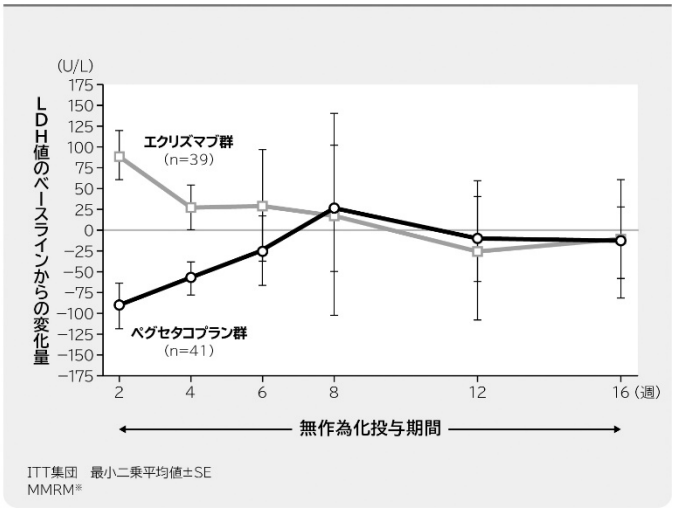


※：ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。

3）無作為化投与期間の 16 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量

無作為化投与期間の 16 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）はペグセタコプラン群-14.76U/L、エクリズマブ群-10.12U/L、群間差は-4.63U/L（95%CI：-181.30, 172.04）であり、95%CI の上限値が非劣性マージンの 20U/L より大きかったため、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する非劣性は示されなかった。



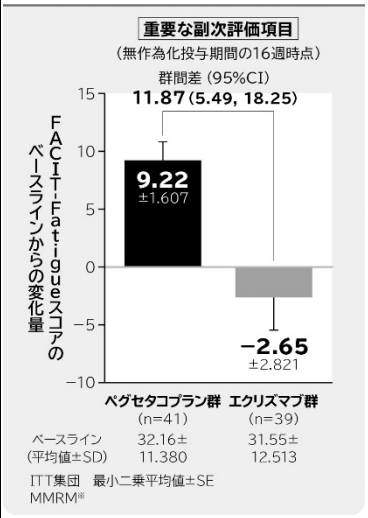


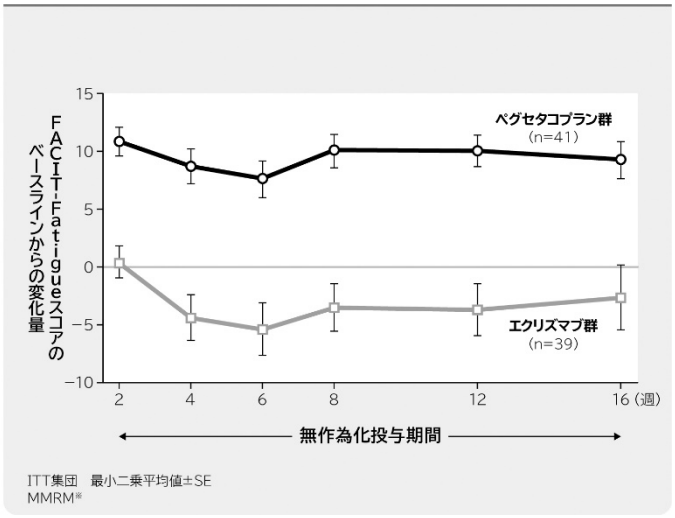
※：ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。

4）無作為化投与期間の 16 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量[注)]

（参考情報）

無作為化投与期間の 16 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）はペグセタコプラン群 9.22、エクリズマブ群-2.65、群間差は 11.87（95%CI：5.49, 18.25）であった。





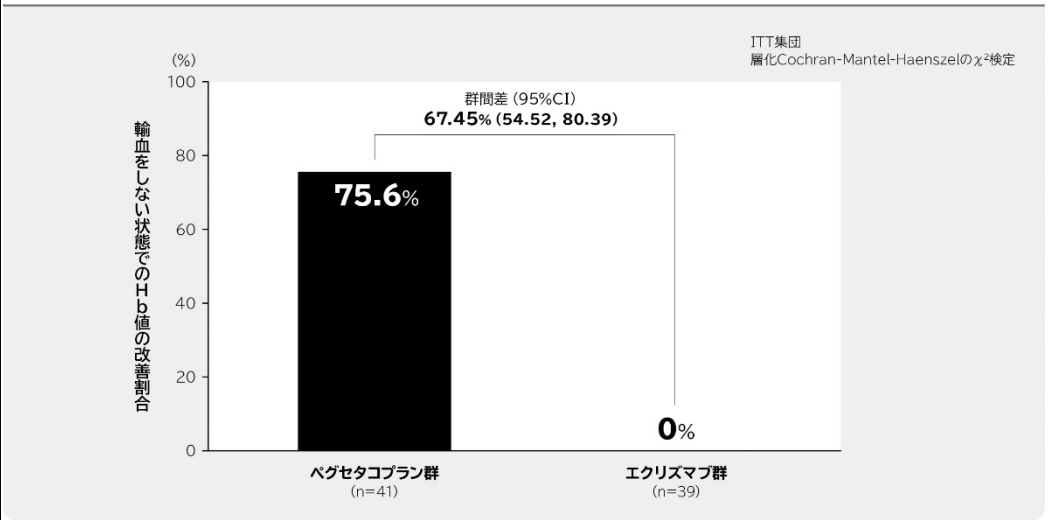
注）事前に規定していた階層的検定手順に従い、非劣性の解析は実施しなかった。

※：ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。

〔その他の副次評価項目〕

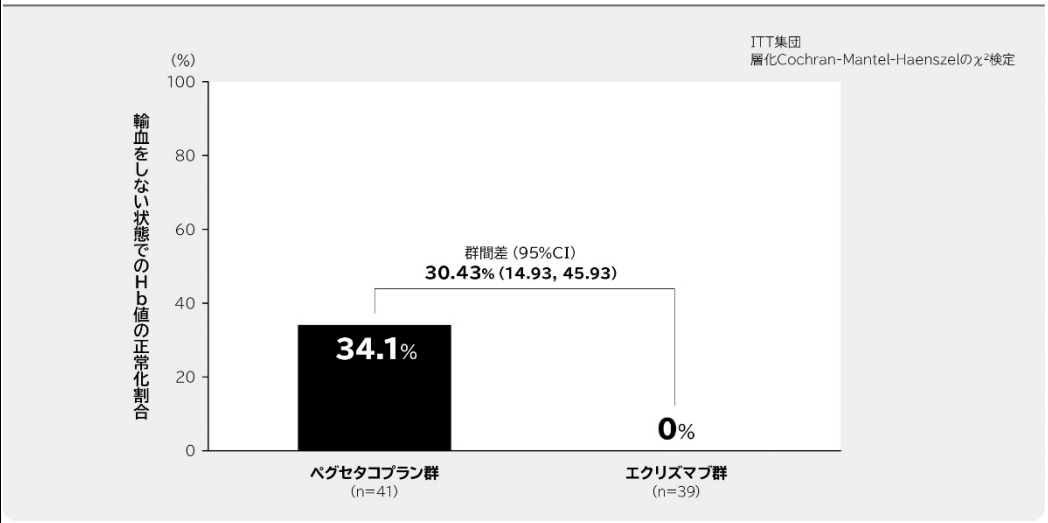
1）輸血をしない状態での Hb 値の改善割合：無作為化投与期間の 16 週時点に Hb 値がベースラインから 1g/dL 以上改善した被験者の割合

輸血をしない状態での Hb 値の改善割合はペグセタコプラン群 75.6%、エクリズマブ群 0%、群間差は 67.45%（95%CI：54.52, 80.39）であった。



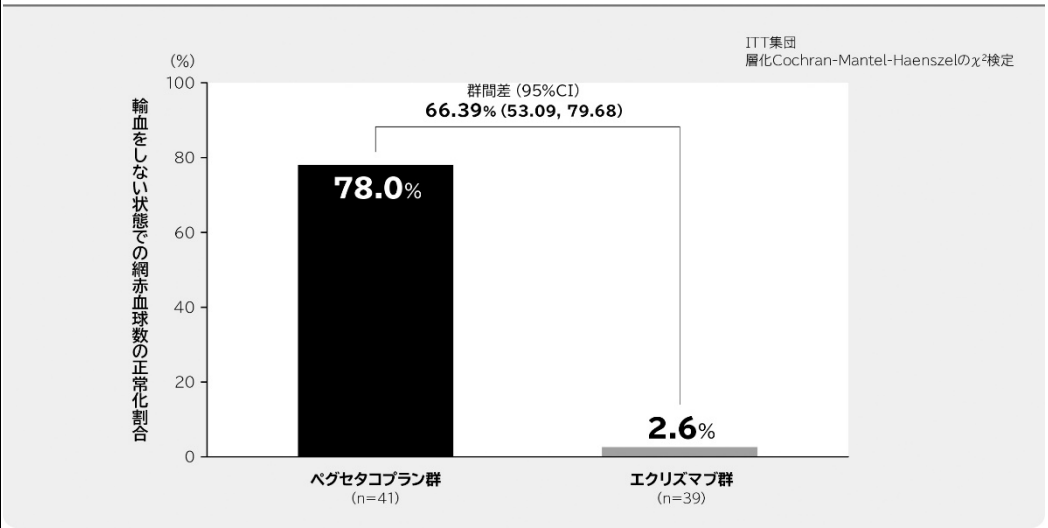
2）輸血をしない状態での Hb 値の正常化割合：無作為化投与期間の 16 週時点に Hb 値が LLN 超となった被験者の割合

輸血をしない状態での Hb 値の正常化割合はペグセタコプラン群 34.1%、エクリズマブ群 0%、群間差は 30.43%（95%CI：14.93, 45.93）であった。



3）輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合：無作為化投与期間の 16 週時点に網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合

輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合はペグセタコプラン群 78.0%、エクリズマブ群 2.6%、群間差は 66.39%（95%CI：53.09, 79.68）であった。



4）無作為化投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位（Day 1～16 週及び 4～16 週）

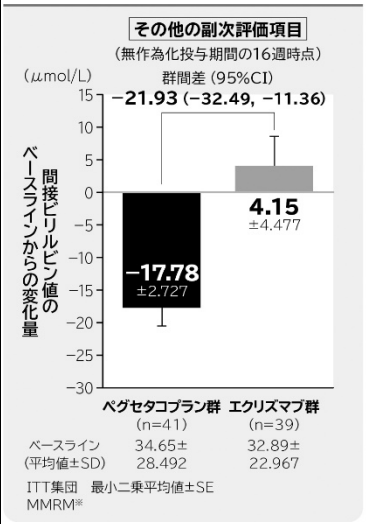
無作為化投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位において、平均値はペグセタコプラン群 0.6、エクリズマブ群 5.1、中央値はそれぞれ 0.0、3.0 であった。

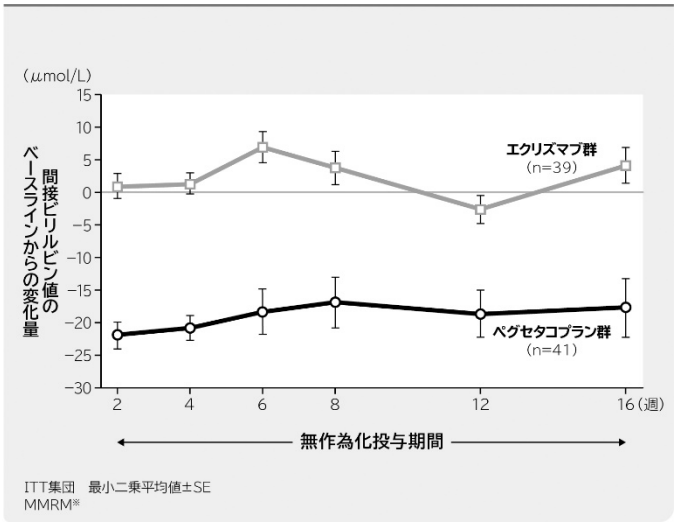
ITT 集団

	ペグセタコプラン （n＝41）	エクリズマブ （n＝39）
総単位	26	198
平均値±SD	0.6±2.03	5.1±5.60
中央値（範囲）	0.0（0, 11）	3.0（0, 27）

5）無作為化投与期間の 16 週時点の間接ビリルビン値のベースラインからの変化量

無作為化投与期間の 16 週時点の間接ビリルビン値のベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）はペグセタコプラン群-17.78μmol/L、エクリズマブ群 4.15μmol/L、群間差は -21.93μmol/L（95%CI：-32.49, -11.36）であった。

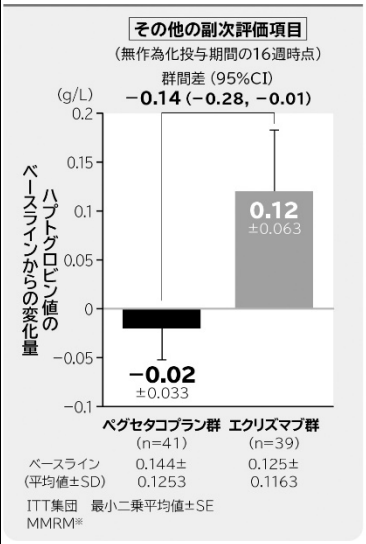


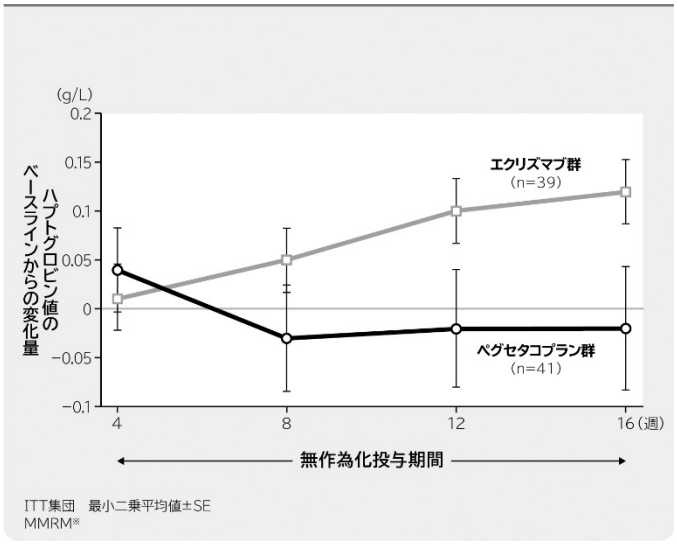


※：ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。

6）無作為化投与期間の 16 週時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量

無作為化投与期間の 16 週時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）はペグセタコプラン群-0.02g/L、エクリズマブ群 0.12g/L、群間差は-0.14g/L（95%CI：-0.28, -0.01）であった。



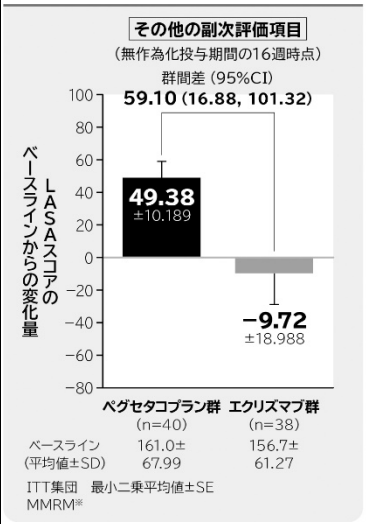


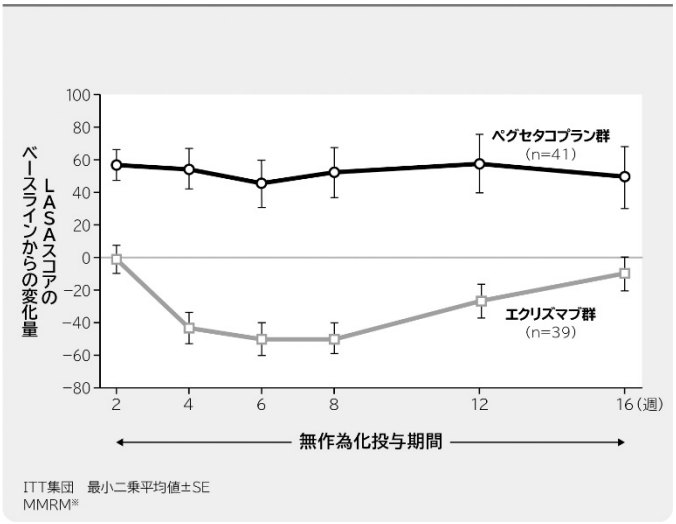
※：ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。

7）無作為化投与期間の 16 週時点の LASA スコアのベースラインからの変化量

（参考情報）

無作為化投与期間の 16 週時点の LASA スコアのベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）はペグセタコプラン群 49.38、エクリズマブ群-9.72、群間差は 59.10（95%CI：16.88, 101.32）であった。





※：ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。

8）無作為化投与期間の 16 週時点の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量

（参考情報）

無作為化投与期間の 16 週時点の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

ITT 集団

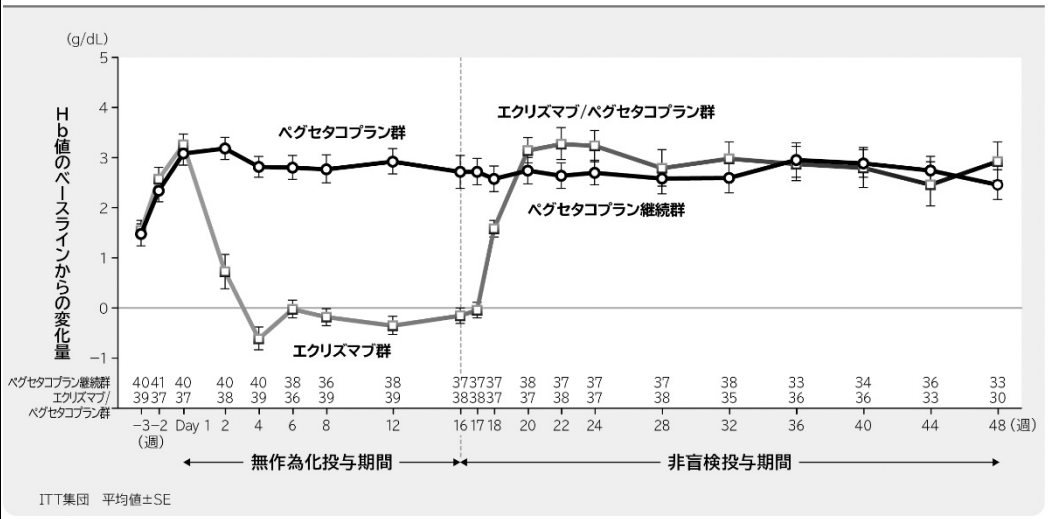
		最小二乗平均値±SE		群間差（95%CI）
		ペグセタコプラン群（n＝41）	エクリズマブ群（n＝39）	
全般的健康状態/QOL		15.91±3.635	-2.71±8.515	18.62（0.12, 37.13）
機能スケール	身体機能	16.92±2.081	4.06±3.605	12.86（4.86, 20.86）
	役割機能	15.39±3.930	-9.04±6.954	24.43（8.84, 40.01）
	情緒機能	7.98±3.366	3.86±7.237	4.11（-11.58, 19.80）
	認知機能	5.76±3.258	-3.80±6.420	9.56（-4.52, 23.64）
	社会的機能	15.08±2.946	3.82±6.349	11.27（-2.38, 24.92）
症状スケール	疲労	-22.93±3.321	-2.18±6.644	-20.74（-35.29, -6.19）
	悪心・嘔吐	-0.34±1.632	-0.33±3.876	-0.01（-8.38, 8.35）
	疼痛	-0.74±4.323	2.01±7.841	-2.76（-20.36, 14.85）
	呼吸困難	-20.12±3.488	-5.55±7.019	-14.57（-29.90, 0.76）
	睡眠障害	-9.18±3.955	-9.50±7.090	0.32（-15.67, 16.30）
	食欲減退	-3.76±3.357	4.19±7.009	-7.95（-23.23, 7.33）
	便秘	2.98±3.248	1.19±8.129	1.79（-15.70, 19.29）
	下痢	0.31±3.711	1.68±8.204	-1.38（-19.28, 16.52）
	経済的困難	-6.82±3.853	0.58±6.297	-7.40（-21.76, 6.95）

MMRM※

※：ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。

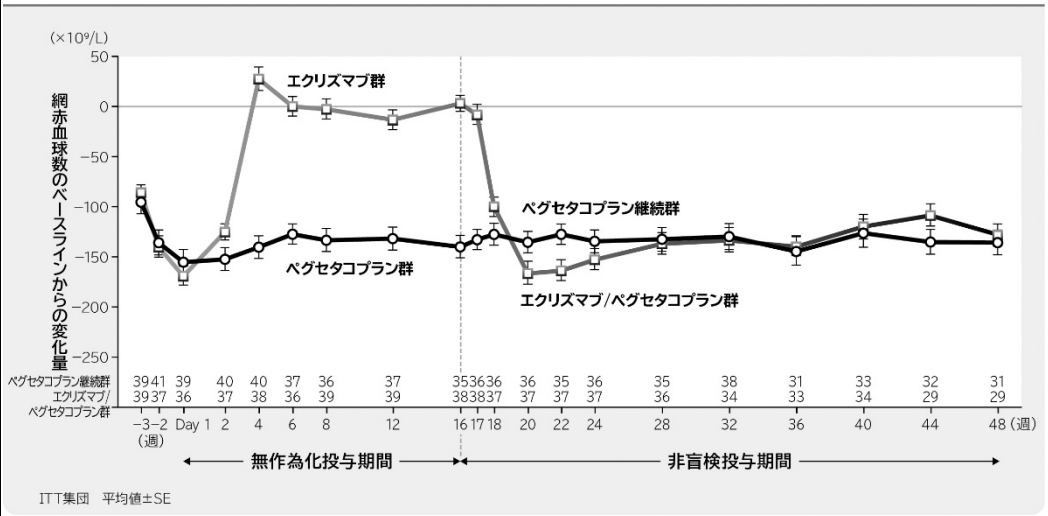
9）17～48 週の Hb 値のベースラインからの変化量

48 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン継続群 2.47g/dL、エクリズマブ/ペグセタコプラン群 2.93g/dL であり、全投与期間のベースラインからの推移は以下のとおりであった。



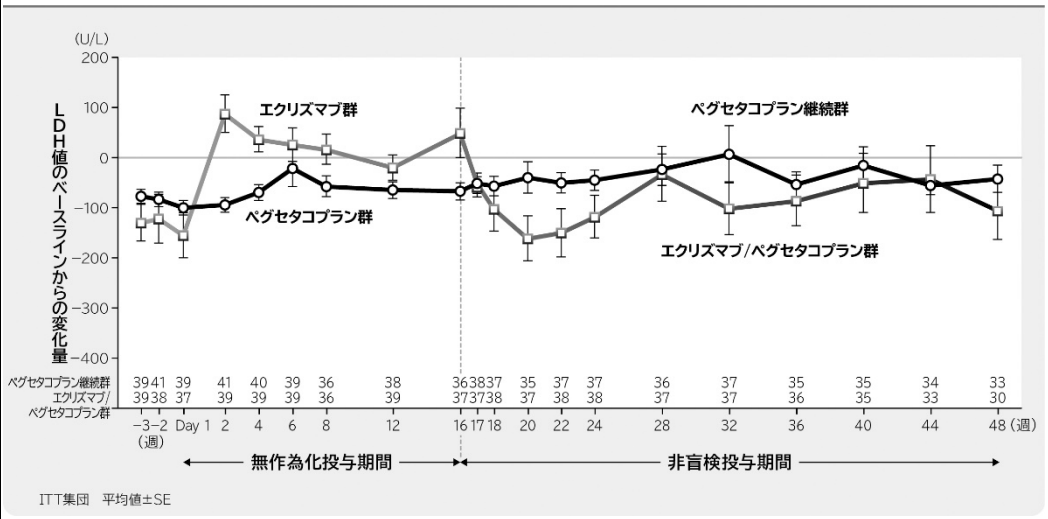
10）17～48 週の網赤血球数のベースラインからの変化量

48 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量はペグセタコプラン継続群-135.64×10^9/L、エクリズマブ/ペグセタコプラン群-128.22×10^9/L であり、全投与期間のベースラインからの推移は以下のとおりであった。



11）17～48 週の LDH 値のベースラインからの変化量

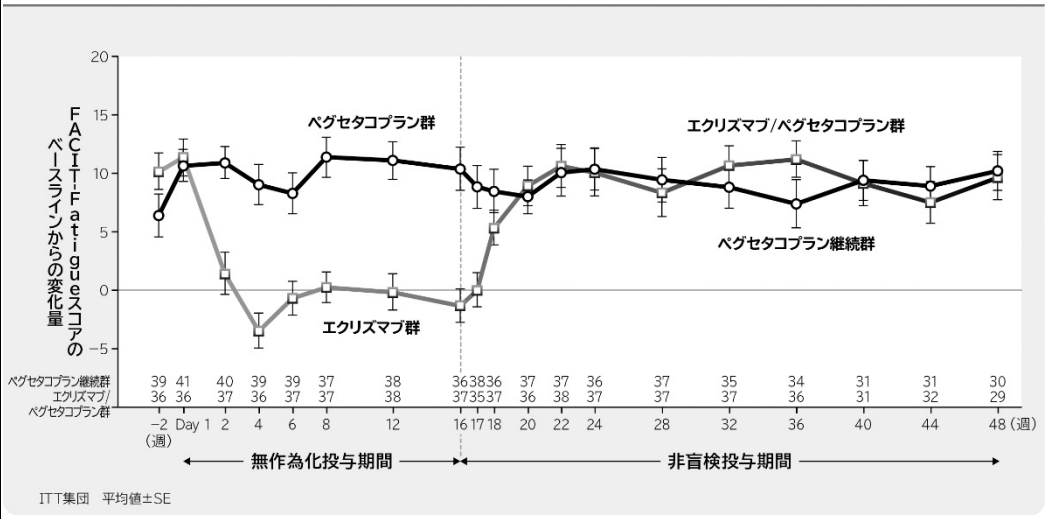
48 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン継続群-41.53U/L、エクリズマブ/ペグセタコプラン群-105.27U/L であり、全投与期間のベースラインからの推移は以下のとおりであった。



12）17～48 週の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

（参考情報）

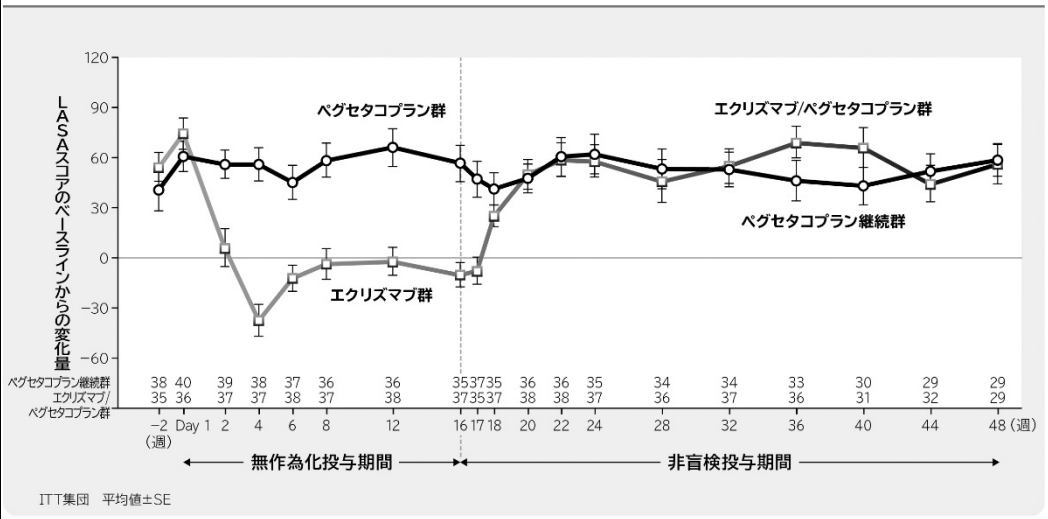
48 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量はペグセタコプラン継続群 10.14、エクリズマブ/ペグセタコプラン群 9.62 であり、全投与期間のベースラインからの推移は以下のとおりであった。



13）17～48 週の LASA スコアのベースラインからの変化量

（参考情報）

48 週時点の LASA スコアのベースラインからの変化量はペグセタコプラン継続群 58.66、エクリズマブ/ペグセタコプラン群 56.52 であり、全投与期間のベースラインからの推移は以下のとおりであった。



14）非盲検投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位（17～48 週及び 20～48 週）

非盲検投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位において、平均値はペグセタコプラン継続群 1.79、エクリズマブ/ペグセタコプラン群 2.82、中央値はそれぞれ 0.0、0.0 であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン継続群 （n＝38）	エクリズマブ/ペグセタコプラン群 （n＝39）
総単位	68	110
平均値±SD	1.79±4.674	2.82±8.300
中央値（範囲）	0.0（0, 18）	0.0（0, 48）

15）17～48 週の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量

（参考情報）

48 週時点の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）は下表のとおりであった。

ITT 集団

		最小二乗平均値±SE	
		ペグセタコプラン継続群 （n＝30）	エクリズマブ/ペグセタコプラン群 （n＝28）
全般的健康状態/QOL		18.89±17.635	13.99±22.912
機能スケール	身体機能	15.33±15.278	10.80±17.765
	役割機能	16.67±27.334	20.11±27.595
	情緒機能	10.28±18.657	5.36±17.005
	認知機能	7.78±23.462	0.00±18.703
	社会的機能	16.11±24.166	14.88±22.379
症状スケール	疲労	-21.48±26.733	-23.75±29.506
	悪心・嘔吐	-2.22±11.357	0.00±4.454
	疼痛	0.56±27.849	3.45±20.596
	呼吸困難	-17.78±29.985	-27.59±33.415
	睡眠障害	-6.67±25.371	0.00±28.172
	食欲減退	-7.78±14.339	-3.45±22.440
	便秘	-1.11±22.289	-2.38±8.742
	下痢	1.11±29.664	5.95±15.853
	経済的困難	-15.56±24.343	-8.33±19.510

日本人集団（サブグループ解析）

1）無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量

日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群 2.39g/dL、エクリズマブ群-0.60g/dL であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン群 （n＝5）	エクリズマブ群 （n＝5）
ベースライン（g/dL）	7.81±0.644	7.70±0.788
16 週時点の変化量（g/dL）	2.39±1.054	-0.60

平均値±SD

2）輸血回避割合（無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合）

日本人集団における輸血回避割合はペグセタコプラン群 5 例中 5 例、エクリズマブ群 5 例中 1 例であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン群 （n＝5）	エクリズマブ群 （n＝5）
輸血回避割合（%）	5/5 例	1/5 例
群間差（95%CI）（%）	36.96（-5.55, 79.47）	

層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定

3）無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量

日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群-89.00×10^9/L、エクリズマブ群-55.00×10^9/L であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン群 （n＝5）	エクリズマブ群 （n＝5）
ベースライン（×10^9/L）	155.00±31.024	184.00±39.115
16 週時点の変化量 （×10^9/L）	-89.00±22.192	-55.00

平均値±SD

4）無作為化投与期間の 16 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量

日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群-61.10U/L、エクリズマブ群-6.00U/L であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン群 （n＝5）	エクリズマブ群 （n＝5）
ベースライン（U/L）	234.50±57.118	479.40±627.489
16 週時点の変化量（U/L）	-61.10±14.354	-6.00

平均値±SD

5）無作為化投与期間の 16 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

（参考情報）

日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量はペグセタコプラン群 5.60、エクリズマブ群 0.00 であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン群 （n＝5）	エクリズマブ群 （n＝5）
ベースライン	37.20±8.408	38.00±12.268

16 週時点の変化量	5.60±5.550	0.00

平均値±SD

6）無作為化投与期間の 16 週時点の間接ビリルビン値のベースラインからの変化量

日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点の間接ビリルビン値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群-6.59μmol/L、エクリズマブ群-1.90μmol/L であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン群 （n＝5）	エクリズマブ群 （n＝5）
ベースライン（μmol/L）	25.69±5.980	25.36±14.937
16 週時点の変化量 （μmol/L）	-6.59±20.357	-1.90

平均値±SD

7）無作為化投与期間の 16 週時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量

日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群-0.040g/dL、エクリズマブ群 0.400g/dL であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン群 （n＝5）	エクリズマブ群 （n＝5）
ベースライン（g/dL）	0.156±0.1590	0.154±0.1655
16 週時点の変化量（g/dL）	-0.040±0.1918	0.400

平均値±SD

8）17～48 週の Hb 値のベースラインからの変化量

日本人集団における 48 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン継続群 1.81g/dL、エクリズマブ/ペグセタコプラン群 3.24g/dL であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン継続群 （n＝5）	エクリズマブ/ ペグセタコプラン群（n＝5）
ベースライン（g/dL）	7.81±0.644	7.70±0.788
48 週時点の変化量（g/dL）	1.81±1.033	3.24±2.549

平均値±SD

9）17～48 週の網赤血球数のベースラインからの変化量

日本人集団における 48 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量はペグセタコプラン継続群-89.00×10^9/L、エクリズマブ/ペグセタコプラン群-114.00×10^9/L であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン継続群 （n＝5）	エクリズマブ/ ペグセタコプラン群（n＝5）
ベースライン（×10^9/L）	155.00±31.024	184.00±39.115
48 週時点の変化量 （×10^9/L）	-89.00±23.292	-114.00±42.190

平均値±SD

10）17～48 週の LDH 値のベースラインからの変化量

日本人集団における 48 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン継続群-53.90U/L、エクリズマブ/ペグセタコプラン群-337.00U/L であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン継続群	エクリズマブ/

	（n＝5）	ペグセタコプラン群（n＝5）
ベースライン（U/L）	234.50±57.118	479.40±627.489
48 週時点の変化量（U/L）	-53.90±12.896	-337.00±645.759

平均値±SD

11）17～48 週の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

（参考情報）

日本人集団における 48 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量はペグセタコプラン継続群 3.60、エクリズマブ/ペグセタコプラン群 6.40 であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラン継続群 （n＝5）	エクリズマブ/ ペグセタコプラン群（n＝5）
ベースライン	37.20±8.408	38.00±12.268
48 週時点の変化量	3.60±10.359	6.40±8.081

平均値±SD

＜安全性評価項目＞

導入投与期間のエクリズマブ＋ペグセタコプラン群における副作用は、ペグセタコプラン関連副作用が 80 例中 46 例（57.5%）、エクリズマブ関連副作用が 80 例中 4 例（5.0%）に認められた。主なペグセタコプラン関連副作用（発現率 5%以上）は注射部位紅斑 25 例（31.3%）、注射部位そう痒感、注射部位腫脹各 10 例（12.5%）、注射部位反応 8 例（10.0%）、注射部位硬結 5 例（6.3%）、悪心、注射部位疼痛、頭痛各 4 例（5.0%）、エクリズマブ関連副作用は白血球減少症、好中球減少症、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、筋肉痛、顎痛、睡眠障害各 1 例（1.3%）であった。重篤な副作用はペグセタコプラン関連で 1 例（敗血症）認められた。投与中止に至った副作用は認められなかった。

無作為化投与期間の副作用はペグセタコプラン群 41 例中 16 例（39.0%）、エクリズマブ群 39 例中 7 例（17.9%）に認められた。主な副作用（いずれかの群で発現率 5%以上）はペグセタコプラン群で注射部位紅斑 6 例（14.6%）、注射部位反応 4 例（9.8%）、注射部位硬結、注射部位腫脹各 3 例（7.3%）、エクリズマブ群で溶血 3 例（7.7%）、頭痛、背部痛各 2 例（5.1%）であった。重篤な副作用はペグセタコプラン群で 1 例（顔面麻痺）認められた。投与中止に至った副作用はペグセタコプラン群で 1 例（溶血）認められた。

非盲検投与期間のペグセタコプラン継続群＋エクリズマブ/ペグセタコプラン群の副作用は 77 例中 34 例（44.2%）に認められた。主な副作用（発現率 5%以上）は注射部位紅斑 9 例（11.7%）、注射部位硬結 5 例（6.5%）、注射部位そう痒感、頭痛各 4 例（5.2%）であった。重篤な副作用は 4 例（腸管虚血、胆道性敗血症、過敏性肺臓炎、溶血性貧血）認められた。投与中止に至った副作用は 3 例（腸管虚血、過敏性肺臓炎、溶血性貧血）認められた。

日本人集団（サブグループ解析）

日本人集団における導入投与期間のエクリズマブ＋ペグセタコプラン群の副作用は、ペグセタコプラン関連副作用が 10 例中 9 例（90.0%）に認められ、エクリズマブ関連副作用は認められなかった。ペグセタコプラン関連副作用の内訳は注射部位紅斑 9 例（90.0%）、注射部位硬結、注射部位腫脹各 5 例（50.0%）、注射部位そう痒感 3 例（30.0%）、注射部位疼痛、補体成分 C3 増加各 2 例（20.0%）、悪寒、注射部位内出血、下痢、歯肉紅斑、歯肉そう痒症、悪心、頭痛、眼充血各 1 例（10.0%）であった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

日本人集団における無作為化投与期間の副作用はペグセタコプラン群 5 例中 4 例、エクリズマブ群 5 例中 1 例に認められ（以下同順）、その内訳は注射部位紅斑 4 例、0 例、注射部位腫脹 4 例、0 例、注射部位硬結 3 例、0 例、注射部位疼痛 1 例、0 例、腹痛 0 例、1 例であった。重篤な副作

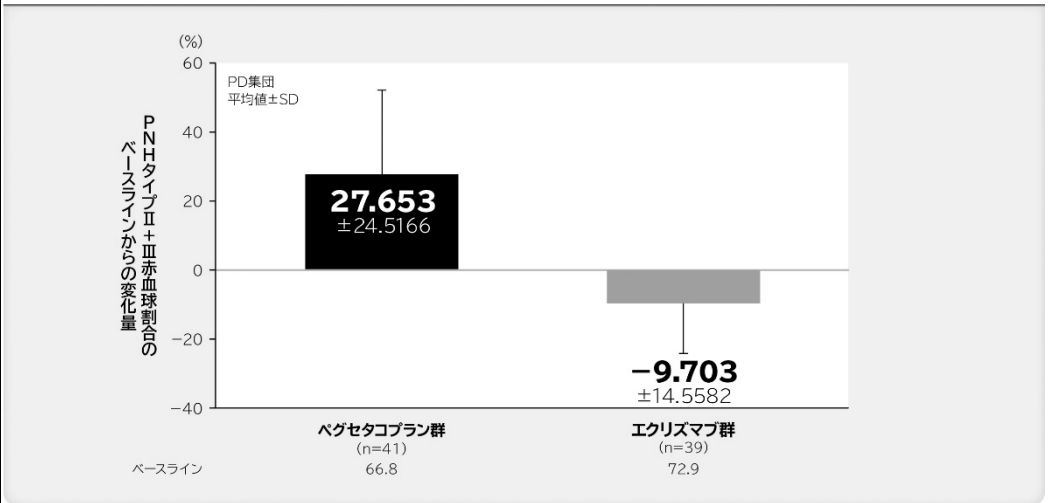
用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

日本人集団における非盲検投与期間のペグセタコプラン継続群＋エクリズマブ/ペグセタコプラン群の副作用は 10 例中 7 例（70.0%）に認められ、その内訳は注射部位硬結 5 例（50.0%）、注射部位紅斑 4 例（40.0%）、注射部位疼痛、注射部位そう痒感各 2 例（20.0%）、注射部位腫脹、注射部位出血、倦怠感、下痢、頭痛、機械性蕁麻疹、高血圧各 1 例（10.0%）であった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

＜薬力学評価項目＞

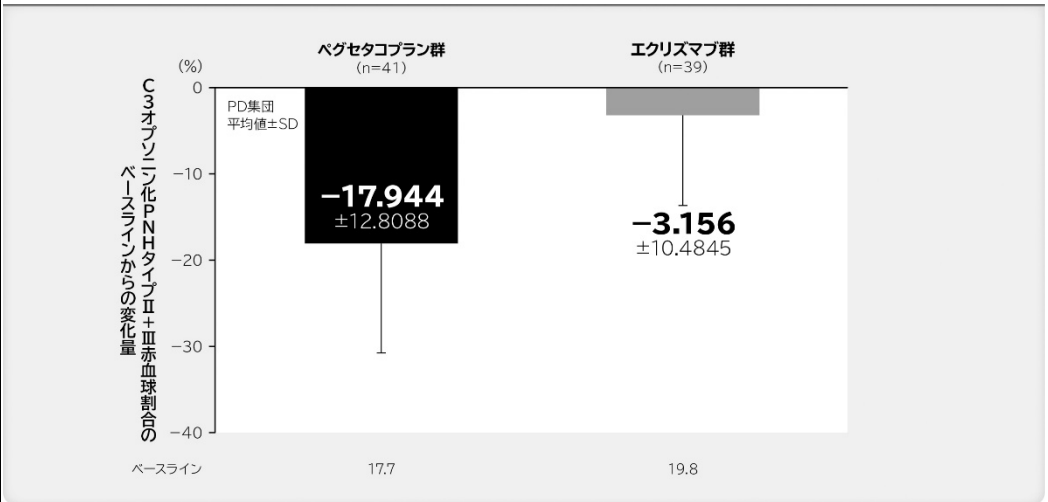
1）無作為化投与期間の 16 週時点の PNH タイプⅡ+Ⅲ赤血球割合のベースラインからの変化量

無作為化投与期間の 16 週時点の PNH タイプⅡ+Ⅲ赤血球割合のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群 27.653%、エクリズマブ群-9.703%であった。



2）無作為化投与期間の 16 週時点の C3 オプソニン化 PNH タイプⅡ+Ⅲ赤血球割合のベースラインからの変化量

無作為化投与期間の 16 週時点の C3 オプソニン化 PNH タイプⅡ+Ⅲ赤血球割合のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群-17.944%、エクリズマブ群-3.156%であった。



＜薬物動態評価項目＞

エクリズマブ（遺伝子組換え）の効果が不十分な PNH 患者 80 例（日本人 10 例を含む）にペグセタコプラン 1080mg を週 2 回反復皮下投与したときのペグセタコプランの血清中トラフ濃度は以下のとおりであり、初回投与から約 4～6 週間後に定常状態に達し、48 週目まで維持された[25]。

		ペグセタコプラン群	エクリズマブ群
導入投与期間	-3 週（Day -21）	272±65（39 例）※2	267±72（38 例）※2
	-2 週（Day -14）	436±86（41 例）※2	430±96（39 例）※2
無作為化投与期間	1 日（Day 1）※1	594±106（41 例）※2	588±111（37 例）※2
	2 週（Day 14）	666±118（41 例）	－※3
	4 週（Day 28）	676±115（40 例）	－※3
	6 週（Day 42）	677±132（39 例）	－※3
	8 週（Day 56）	692±106（37 例）	－※3
	12 週（Day 84）	708±124（38 例）	－※3
	16 週（Day 112）	714±109（36 例）	－※3
非盲検投与期間	24 週（Day 168）	667±173（37 例）	668±141（38 例）※4
	48 週（Day 336）	660±193（22 例）	627±178（18 例）※4

平均値±SD（例数）　－：該当せず

※1：無作為化投与期間の治験薬投与前

※2：ペグセタコプラン及びエクリズマブを併用投与

※3：エクリズマブを投与

※4：ペグセタコプランを投与

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

・国際共同第Ⅲ相試験（VALIANT 試験/APL2-C3G-310 試験）[27,28]

目的	C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者に対してペグセタコプランを週 2 回皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	前向き、無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較試験
対象	C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断された 18 歳以上［承認された場合は、体重 30kg 以上の青年期（12～17 歳）の患者も組み入れを可とする］の男女で、活動性腎疾患のエビデンスを有し、かつ C3G 又は一次性 IC-MPGN の治療レジメンを継続している患者 124 例（日本人 3 例を含む）
主な選択基準	・年齢が 18 歳以上（成人）、又は体重が 30kg 以上の 12～17 歳（青年期の患者） ・C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断（腎移植の有無を問わない） ・以下の活動性腎疾患の項目のうち、1 つ以上を認める： ・成人、又は青年期の患者において、ベースラインの腎生検（スクリーニング期間中に実施、又は無作為化前の 28 週間以内に実施）で少なくとも 2＋の C3c 染色強度を認める ・ベースラインの腎生検を実施していない青年期の患者は、以下の 1 つ以上の項目を認める - スクリーニング期間中の血漿中可溶性 C5b-9（sC5b-9）濃度が基準値上限（ULN）を超える - スクリーニング期間中の血清中 C3 濃度が基準値下限（LLN）を下回る - スクリーニング期間中に定期的な治験実施医療機関又は中央臨床検査施設の尿の顕微鏡分析で高倍率視野あたり 5 個以上の赤血球及び／又は赤血球円柱を伴う血尿によって証明された活動性の尿沈渣が存在する - スクリーニングの 6 ヵ月以内に中央臨床検査施設で実施された結果又は既往歴に C3 腎炎因子（C3NeF）が存在する ・成人、又はベースライン腎生検を実施した青年期の患者において、ベースライン腎生検で全節性糸球体硬化、又は間質線維化が 50%以下 ・スクリーニング時に収集した 24 時間蓄尿のタンパク尿（uPCR）が 1g/日以上、かつスクリーニング期間中に収集した早朝第一尿の検体のうち、少なくとも 2 回が uPCR1000mg/g 以上

	・成人は CKD-EPI のクレアチニン式、青年期は Bedside Schwartz の式から算出した推算糸球体濾過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^2 以上 ・以下に示す C3G／一次性 IC-MPGN 治療のための安定したレジメンを継続している ・治験担当医師の判断に基づき、無作為化前の少なくとも 12 週間のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗剤（ARB）、及び／又はナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT-2）阻害剤による治療が安定及び最適化されている ・無作為化前の少なくとも 12 週間にタンパク尿（uPCR）に影響を与える可能性のある他の薬剤［例：ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、及び／又は C3G 又は一次性 IC-MPGN 治療のために患者が受けている他の許可された免疫抑制剤］の用量が安定している ・C3G 又は一次性 IC-MPGN 治療のためにプレドニゾン（又は他の全身性コルチコステロイド）を投与している場合、無作為化前の少なくとも 12 週間は 20mg/日（又はプレドニゾン以外のコルチコステロイドの同等の用量）を超えず、かつ用量が一定である ・補体欠損症の成人又は小児に関する Advisory Committee on Immunization Practices の推奨事項に従って肺炎球菌、髄膜炎菌（A、C、W、Y 及び B 型）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。一連のワクチン接種は、無作為化前の少なくとも 14 日までに開始すること。ワクチン接種は、ワクチン接種に対して非レスポンダーであることを証明する文書が存在する場合を除いて必須とする
主な 除外基準	・ペグセタコプランの曝露歴がある ・スクリーニング前の 8 週間又はスクリーニング期間中に腎疾患の改善を示すエビデンスが利用可能なデータから得られている。腎疾患の改善は eGFR が 30%を超える改善又はタンパク尿（uPCR）が 50%を超える減少と定義する ・治験担当医師の判断に基づき、他の疾患又は状態（例：感染症、悪性腫瘍、単クローン性ガンマグロブリン血症、全身性エリテマトーデス等の全身性自己免疫疾患、慢性抗体関連拒絶反応、又は薬剤性）に続発する二次性の C3G／IC-MPGN を有する ・現在もしくは過去にヒト免疫不全ウイルス、B 型もしくは C 型肝炎の感染の診断を受けた、又はスクリーニング期間中の血清検査陽性でこれらのウイルスの感染が認められた ・スクリーニング時の体重が 100kg を超えている ・髄膜炎菌疾患の既往歴がある ・ペグセタコプランの初回投与前の 14 日以内に重度の感染症（例：抗生物質の静脈内投与を必要とする）がある ・スクリーニング時の好中球絶対数が 1000cells/μL 未満 ・他の治験薬の試験に参加した患者、又はスクリーニング期間前の 30 日以内もしくは治験薬の最終投与から半減期の 5 倍以内のいずれか長い方で、他の治験薬、医療機器又は医療手技への曝露がある ・スクリーニング期間前にリツキシマブ、ベリムマブ又はペグセタコプラン以外の既承認又は試験段階の抗補体療法を、該当する薬剤の半減期の 5 倍以内で実施した
試験方法	本試験の投与期間は、無作為化投与期間（26 週間）及び非盲検投与期間（26 週間）とした。 ・26 週間の無作為化投与期間は、被験者をペグセタコプラン群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 で無作為に割り付けた。組入れ時に既存の標準治療（ACE 阻害剤、ARB、SGLT-2 阻害剤等の支持療法及びステロイド、MMF 等の免疫抑制療法）を受けていた被験者に対し、ペグセタコプラン（成人被験者及び体重 50kg 以上の青年期被験者は 1080mg、体重 50kg 未満の青年期被験者は体重に応じた用量）又はプラセボを週 2 回皮下投与した。 ・後続の 26 週間の非盲検投与期間には、すべての被験者にペグセタコプランを投与した。 ・各来院時に 3 日連続の早朝第一尿の検体を採取し、25 週には追加の 3 日連続の早朝第一尿を採取した。 ・無作為化投与期間の最終来院時（26 週）に腎生検を実施した。成人被験者は非盲検投与期間に移行するため、腎生検の実施を必須とした。18 歳未満の被験者は腎生検の実施は必須ではなく、24 週から 26 週までに腎生検以外のすべての評価が完了していれば非盲検投与期間に移行することを可とした。 ペグセタコプランの投与レジメン

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>体重</th><th>初回投与
（用量）</th><th>2 回目の投与
（用量）</th><th>維持投与
（用量）</th></tr>
<tr><td>成人の被験者、体重 50kg 以上の青年期の被験者</td><td>1080mg
（20mL）</td><td>1080mg
（20mL）</td><td>1080mg 週 2 回
（20mL）</td></tr>
<tr><td>体重 35kg 以上 50kg 未満の青年期の被験者</td><td>648mg
（12mL）</td><td>810mg
（15mL）</td><td>810mg 週 2 回
（15mL）</td></tr>
<tr><td>体重 30kg 以上 35kg 未満の青年期の被験者</td><td>540mg
（10mL）</td><td>540mg
（10mL）</td><td>648mg 週 2 回
（12mL）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
＜有効性評価項目＞
〔主要評価項目〕
・ベースラインと比較した 26 週時点の uPCR の対数変換比（検証的解析項目）

〔主な副次評価項目〕
<u>26 週時点</u>
・腎臓複合評価項目の達成基準［ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善（ベースラインからの低下が 15%以内）し、かつ uPCR が 50%以上減少］を満たした被験者の割合
・uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合
・C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインからの変化量（腎生検が評価可能な被験者）
・腎生検でベースラインから C3c 染色強度が減少した被験者の割合（腎生検が評価可能な被験者）
・eGFR のベースラインからの変化量

〔その他の副次評価項目〕
<u>26 週時点</u>
・uPCR が 1g/日未満を達成した被験者の割合※
・血清中アルブミン濃度が正常化した被験者の割合（ベースラインの血清中アルブミン濃度が LLN を下回る被験者）
・血清中 C3 濃度が LLN を超えた被験者の割合（ベースラインの血清中 C3 濃度が LLN を下回る被験者）
・Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-Fatigue）スコアのベースラインからの変化量
・腎疾患に関連する生活の質（KDQOL）スコアのベースラインからの変化量
※：uPCR は 24 週時点の 24 時間蓄尿による評価

〔探索的評価項目〕
<u>26 週時点</u>
・タンパク尿が正常化（uPCR が 0.2g/g 未満）した被験者の割合

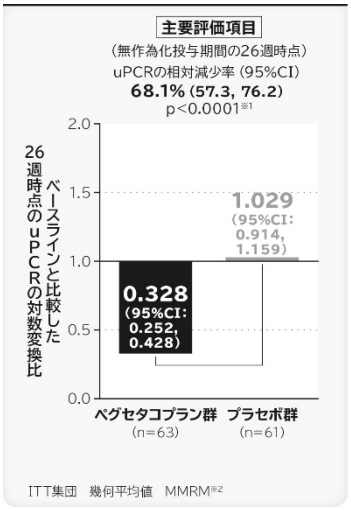
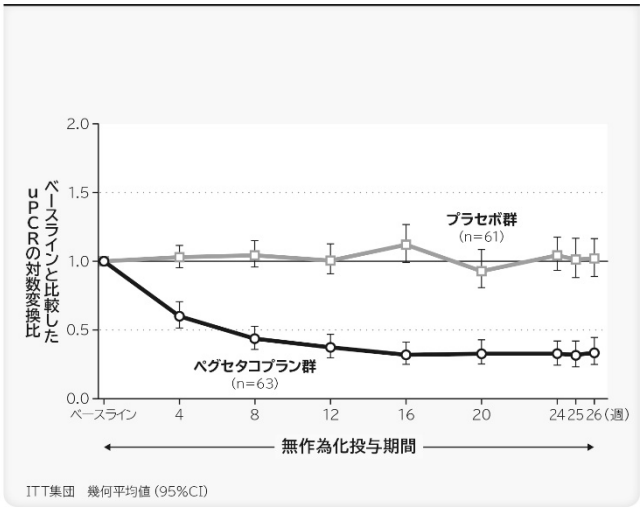
<u>52 週時点（主要評価項目及び副次評価項目を探索的評価項目として 52 週時点で評価する）</u>
・ベースラインと比較した uPCR の対数変換比
・eGFR のベースラインからの変化量
など

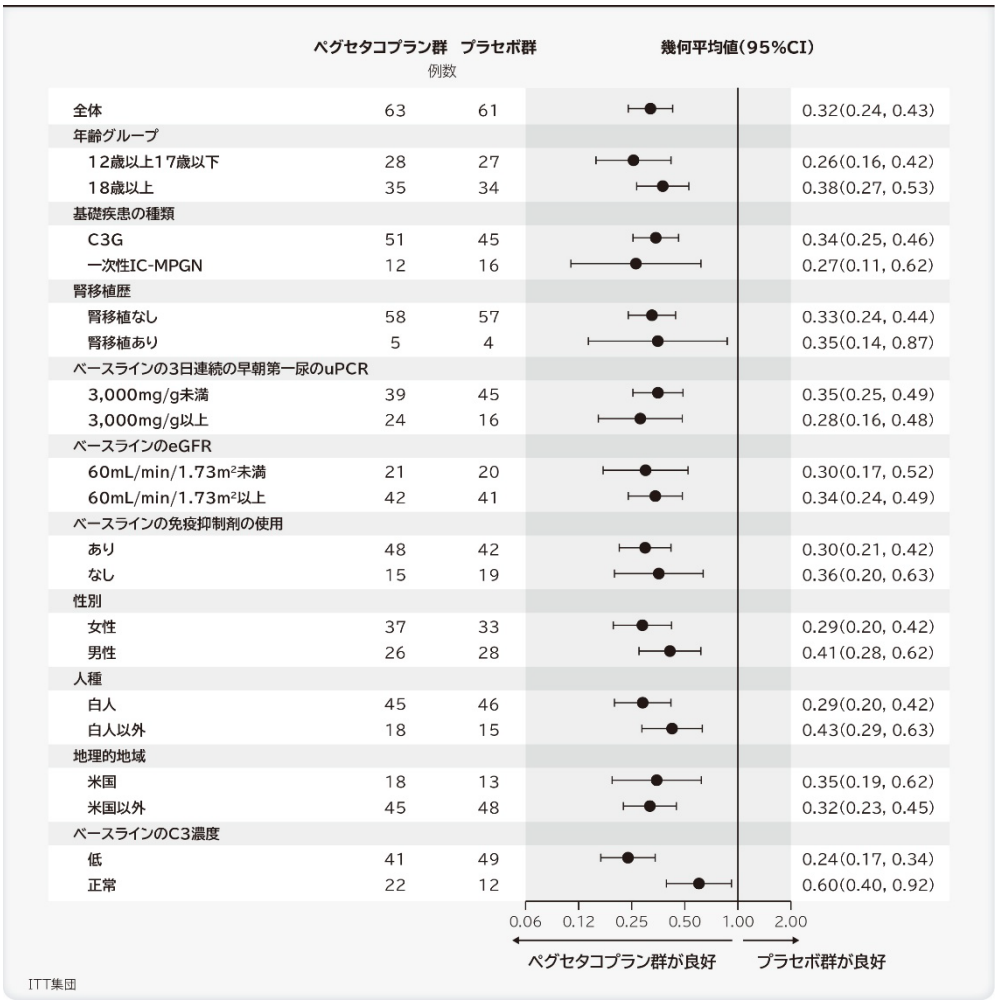
＜安全性評価項目＞
・治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合及び重症度
など

＜薬力学評価項目＞
</td></tr>
</table>

	26 週及び 52 週時点 ・血清中 C3 濃度 ・血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの変化量 など ＜薬物動態評価項目＞ ・経時的な血清中ペグセタコプラン濃度 ＜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］
解析計画	有効性解析 有効性解析（主要評価項目、主な副次評価項目、その他の副次評価項目及び探索的評価項目）は主に Intent-to-treat（ITT）集団※を用いて、無作為割り付けされた投与群に基づき実施した。治験実施計画書の遵守状況にかかわらず、無作為化されたすべての被験者の評価可能なデータを有効性解析に含めた。これには、治験薬の投与を早期に中止した後も本試験の評価を継続した被験者のデータが含まれた。すべての統計学的検定を両側有意水準 5%で実施し、95%信頼区間（CI）を示した。 特記しない限り、全体集団の有効性評価項目の解析では、無作為化割り付けに用いた以下の層別因子を用いて調整した。 ・腎移植後に疾患再発した被験者及び自然腎で罹患した被験者 ・ベースラインの腎生検がある被験者とベースラインの腎生検がない被験者 ※：無作為化されたすべての被験者を含む集団 ＜主要評価項目の解析＞ ペグセタコプランの治療効果に関する主要 estimand は、選択／除外基準で定義した被験者集団を対象に主要評価項目として 24 週、25 週及び 26 週時点の均等加重平均を用いてベースラインと比較した 26 週時点の uPCR（早朝第一尿から採取した検体）の対数変換比に基づいた。中間事象には治験実施計画書で定義した併用禁止薬もしくは救済治療の使用、腎代替療法（透析）の開始、又は治験薬の投与中止が含まれ、中間事象への対処ストラテジーに従って対処した。主要評価項目は欠測値及び中間事象に対処するため、多重代入法を用いた反復測定による混合効果モデル（MMRM）で解析した。このモデルには、投与群、来院、基礎疾患の種類（C3G、一次性 IC-MPGN）、ベースラインの免疫抑制剤の使用（あり、なし）、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、ならびにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量が含まれた。 ＜主な副次評価項目の解析＞ 主要評価項目、主な副次評価項目及びその他の副次評価項目の間で全体的な第 1 種の過誤を抑制するため、固定順序法の試験ストラテジーを用いた。したがって、最初の副次評価項目の統計学的有意性は、主要評価項目の主要解析で統計学的有意性が認められた場合のみ評価した。残りの副次評価項目も同じ試験ストラテジーを遵守して、以下の順序とした。 ・26 週時点の腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者数及び割合は投与群別に示した。投与群を独立変数としてベースラインの eGFR、ベースラインの対数変換した uPCR、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで解析した。 ・26 週時点の uPCR（3 日連続の早朝第一尿）がベースラインから 50%以上減少した被験者数及び割合は投与群別に示した。投与群を独立変数としてベースラインの対数変換した uPCR、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで比較した。 ・腎生検が評価可能な被験者について、C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインから 26 週時点までの変化量は投与群を固定効果としてベースラインの C3G histologic index スコアの活動性スコア、基礎疾患の種類及び層別因子で調整した共分散分析（ANOVA）モデルで解

	析した。 ・腎生検が評価可能な被験者について、腎生検でベースラインから 26 週時点までに C3c 染色強度が減少した被験者数及び割合は投与群別に示した。投与群を独立変数としてベースラインの C3c 染色、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで比較した。 ・26 週時点の eGFR のベースラインからの変化量は投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、ならびにベースラインの eGFR の連続固定共変量を含む MMRM で解析した。 ＜その他の副次評価項目の解析＞ 24 週時点の uPCR が 1g/日未満を達成した被験者の割合、26 週時点の血清中 C3 濃度が LLN を超えた被験者の割合は、投与群を独立変数としてベースライン値、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いて解析した。26 週時点の血清中アルブミン濃度が正常化した被験者の割合、26 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量、26 週時点の KDQOL スコアのベースラインからの変化量は、投与群を固定効果としてベースライン値、基礎疾患の種類及び層別因子で調整した ANOVA モデルを用いて解析した。 ＜探索的評価項目の解析＞ ITT 集団を用いて、26 週時点のタンパク尿が正常化した被験者の割合は、Fisher の正確確率検定を用いて解析した。ベースラインと比較した uPCR の対数変換比及び eGFR のベースラインからの変化量について 52 週時点までの評価可能なすべてのデータを解析した。中間事象には治験実施計画書で定義した併用禁止薬もしくは救済治療の使用、腎代替療法（透析）の開始、又は治験薬の投与中止が含まれた。無作為に発生する欠測を前提に仮想ストラテジーとして MMRM を用いることで中間事象後のデータの欠測値を補完した。継続的な評価項目について、ベースラインからの変化に関する長期的な評価を MMRM を用いて解析した。このモデルには、投与群、来院、基礎疾患の種類（C3G、一次性 IC-MPGN）、ベースラインの免疫抑制剤の使用（あり、なし／uPCR の解析のみで使用）、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、ならびに評価項目のベースラインの連続固定共変量が含まれた。ベースラインからの変化量について最小二乗平均値±SE 及び 95%CI を投与群別（ペグセタコプラン継続群及びペグセタコプラン切替群）及び来院別に示し、投与群間の差及び 95%CI を p 値と共に来院別に示した。カテゴリカルデータを用いた評価項目は ITT 集団を用いて、52 週時点までの評価可能なすべてのデータで 52 週時点の被験者の割合を要約した。中間事象の発生時又は発生後の評価項目の状態はノンレスポンダーとみなした。 ＜サブグループ解析＞ 主要解析の結果の一貫性を評価するため、人口統計学的特性及びベースラインの主な疾患特性でサブグループ解析を実施した。主要評価項目についてサブグループ［年齢グループ（12 歳以上 17 歳以下、18 歳以上）、基礎疾患の種類（C3G、一次性 IC-MPGN）、腎移植歴（腎移植なし、腎移植あり）、ベースラインの 3 日連続の早朝第一尿の uPCR（3000mg/g 未満、3000mg/g 以上）、ベースラインの eGFR（60mL/min/1.73m^2 未満、60mL/min/1.73m^2 以上）、ベースラインの免疫抑制剤の使用（あり、なし）、性別（女性、男性）、人種（白人、白人以外）、地理的地域（米国、米国以外）、ベースラインの C3 濃度（低、正常）］別に解析した。 ＜安全性の解析＞ 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は、無作為化投与期間に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含む集団とした。 ＜薬力学の解析＞ 薬力学の解析は、安全性解析対象集団のうちペグセタコプランを投与し、評価可能な投与後の PD 測定値を少なくとも 1 つ有するすべての被験者を含む集団を対象に実施した。

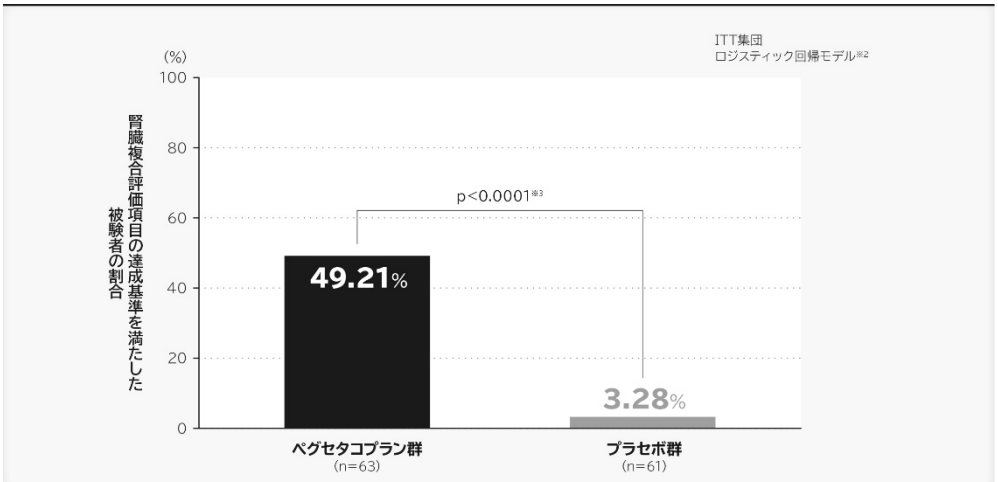
	＜薬物動態の解析＞ 薬物動態の解析は、安全性解析対象集団のうちペグセタコプランを投与し、評価可能な投与後の薬物動態測定値（定量下限未満の測定値を含む）を少なくとも 1 つ有するすべての被験者を含む集団を対象に実施した。
結果	＜有効性評価項目＞ 〔主要評価項目〕 1）ベースラインと比較した 26 週時点の uPCR の対数変換比（検証的解析結果） ベースラインと比較した 26 週時点の uPCR の対数変換比の幾何平均値（95%CI）は、ペグセタコプラン群 0.328（0.252, 0.428）、プラセボ群 1.029（0.914, 1.159）であり、ペグセタコプラン群ではプラセボ群に比べて uPCR の対数変換比に有意差が認められ、ペグセタコプラン群のプラセボ群に対する優越性が検証された。プラセボ群と比較したペグセタコプラン群の uPCR の相対減少率（95%CI）は 68.1%（57.3, 76.2）であった。ベースラインと比較した uPCR の対数変換比の推移は以下のとおりであった。   ※1：両側有意水準 α=0.05 ※2：投与群、来院、基礎疾患の種類、ベースラインの免疫抑制剤の使用、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、ならびにベースラインの対数変換した uPCR の連続固定共変量を含めたデータを解析した。 サブグループ別にみたベースラインと比較した 26 週時点の uPCR の対数変換比（サブグループ解析） 年齢グループ別にみたベースラインと比較した 26 週時点の uPCR の対数変換比の幾何平均値（95%CI）は、12 歳以上 17 歳以下では 0.26（0.16, 0.42）、18 歳以上では 0.38（0.27, 0.53）であった。基礎疾患の種類別にみたベースラインと比較した 26 週時点の uPCR の対数変換比の幾何平均値（95%CI）は、C3G では 0.34（0.25, 0.46）、一次性 IC-MPGN では 0.27（0.11, 0.62）であった。腎移植歴別にみたベースラインと比較した 26 週時点の uPCR の対数変換比の幾何平均値（95%CI）は、腎移植なしでは 0.33（0.24, 0.44）、腎移植ありでは 0.35（0.14, 0.87）であった。



〔主な副次評価項目〕

1）26 週時点の腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合

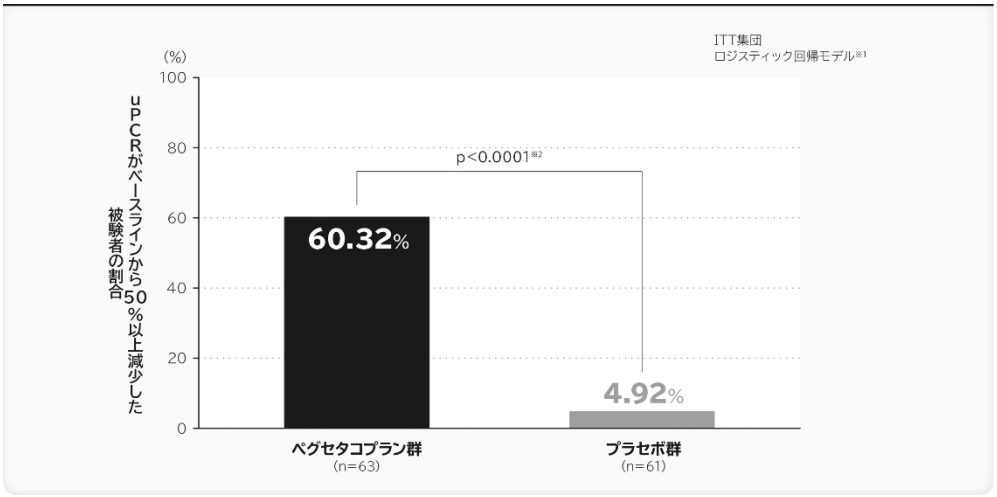
26 週時点で腎臓複合評価項目の達成基準※1 を満たした被験者の割合は、ペグセタコプラン群 49.21%、プラセボ群 3.28%であり、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で有意に高いことが示された。



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

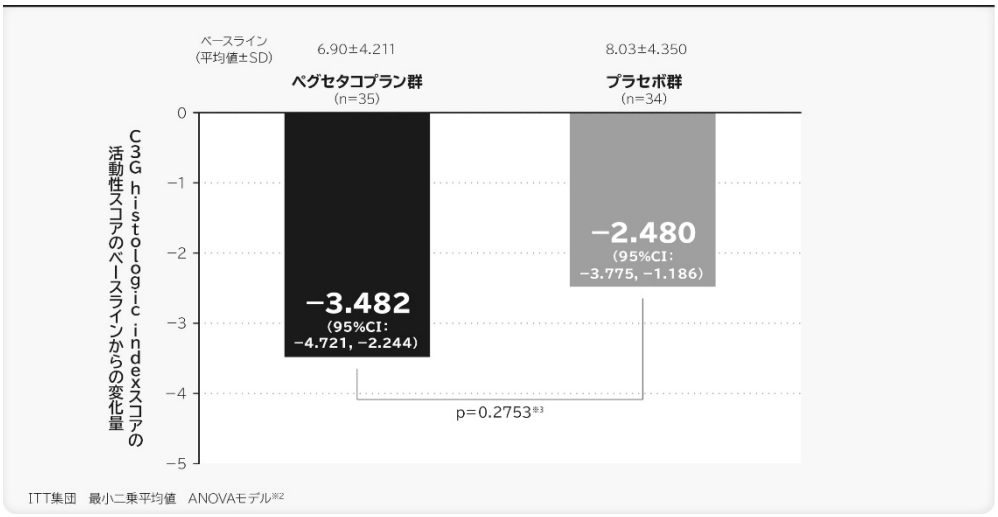
※2：投与群を独立変数としてベースラインの eGFR、ベースラインの対数変換した uPCR、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したデータを解析した。
※3：両側有意水準 α＝0.05

2）26 週時点の uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合
26 週時点で uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、ペグセタコプラン群 60.32%、プラセボ群 4.92%であり、プラセボ群と比較してペグセタコプラン群で有意に高いことが示された。



※1：投与群を独立変数としてベースラインの対数変換した uPCR、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したデータを解析した。
※2：両側有意水準 α＝0.05

3）26 週時点の C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインからの変化量[注)]
26 週時点の C3G histologic index スコアの活動性スコア※1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%CI）は、ペグセタコプラン群-3.482（-4.721, -2.244）、プラセボ群-2.480（-3.775, -1.186）であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p＝0.2753）。

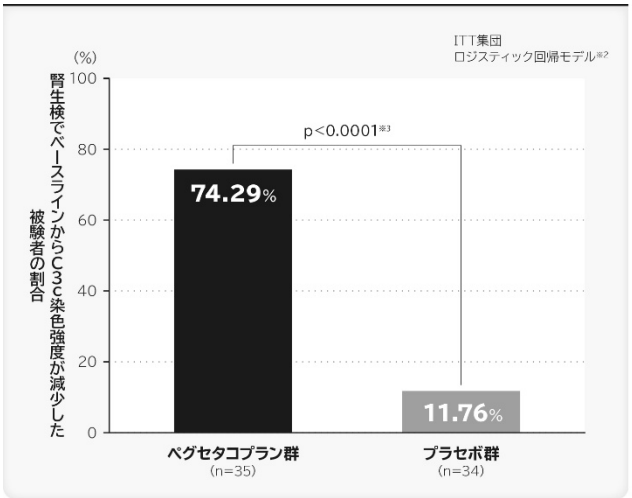


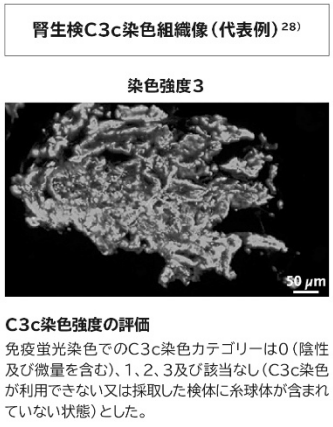
※1：C3G histologic index スコアの活動性スコアは、腎生検が評価可能な被験者を対象に、Bomback らの文献（2018）[14)] に従い評価した。本評価スケールでは C3G の活動性に関する 7 項目（糸球体間質の細胞過形成、糸球体管内増殖、膜性増殖性の形態、白血球浸潤、半月体形成、フィブリノイド壊死、及び間質の炎症）を各項目 0～3 点で評価し、スコアが高いほど重症度が高いことを示す（計 0～21 点）。
※2：投与群を固定効果としてベースラインの C3G histologic index スコアの活動性スコア、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したデータを解析した。
※3：両側有意水準 α＝0.05

注）事前に規定していた固定順序法の試験ストラテジーに従い、ここで検定を終了した。

4）26 週時点の腎生検でベースラインから C3c 染色強度が減少した被験者の割合

26 週時点の腎生検でベースラインから C3c 染色強度が減少※1 した被験者の割合は、ペグセタコプラン群 74.29%、プラセボ群 11.76%であった。





※1：C3c 染色強度の減少はベースラインと比較して C3c 染色カテゴリーが少なくとも 2 段階の減少（例：ベースラインの結果が 3 で 26 週時点の結果が 1 又は 0）と定義した。

※2：投与群を独立変数としてベースラインの C3c 染色、基礎疾患の種類及び層別因子で調整したデータを解析した。

※3：名目上の p 値

26 週時点の腎生検でのベースラインからの C3c 染色強度変化

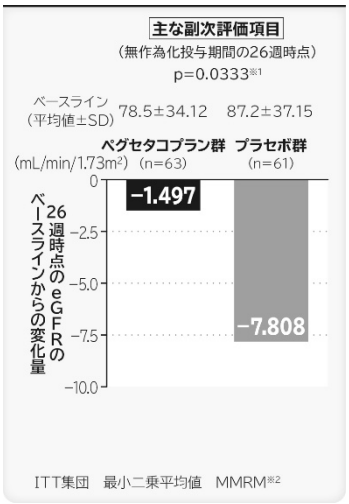
ITT 集団

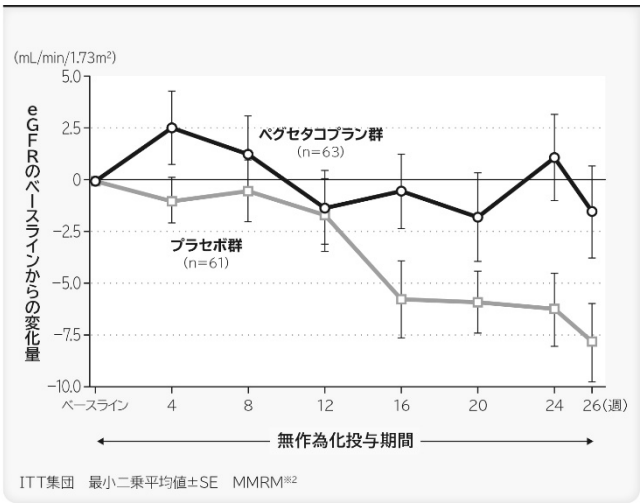
	C3c 染色強度				
	26 週	ベースライン			
		0	1	2	3
ペグセタコプラン群（n＝35）	0	0	0	7（20.0）	18（51.4）
	1	0	0	1（2.9）	1（2.9）
	2	0	0	0	1（2.9）
	3	0	0	0	5（14.3）
	欠測	0	0	0	2（5.7）
プラセボ群（n＝34）	0	0	0	1（2.9）	2（5.9）
	1	0	0	0	1（2.9）
	2	0	0	3（8.8）	4（11.8）
	3	0	0	1（2.9）	17（50.0）
	欠測	0	0	0	5（14.7）

例数（%）

5）26 週時点の eGFR のベースラインからの変化量

26 週時点の eGFR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ペグセタコプラン群 -1.497mL/min/1.73m^2、プラセボ群-7.808mL/min/1.73m^2 であった。eGFR のベースラインからの変化量の推移は以下のとおりであった。





※1：名目上の p 値

※2：投与群、来院、基礎疾患の種類、層別因子及び来院と投与群の相互作用に対する固定カテゴリー効果、ならびにベースラインの eGFR の連続固定共変量を含めたデータを解析した。

〔その他の副次評価項目〕

1）24 週時点の uPCR が 1g/日未満を達成した被験者の割合

24 週時点で uPCR が 1g/日未満を達成した被験者の割合は、ペグセタコプラン群 36.51%、プラセボ群 11.48%であった。

2）26 週時点の血清中アルブミン濃度が正常化した被験者の割合

ベースラインの血清中アルブミン濃度が LLN を下回る被験者のうち、26 週時点で血清中アルブミン濃度が正常化した被験者の割合は、ペグセタコプラン群 77.78%、プラセボ群 4.35%であった。

3）26 週時点の血清中 C3 濃度が LLN を超えた被験者の割合

ベースラインの血清中 C3 濃度が LLN を下回る被験者のうち、26 週時点で血清中 C3 濃度が LLN を超えた被験者の割合は、ペグセタコプラン群 90.24%、プラセボ群 6.12%であった。

4）26 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

26 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群 0.929、プラセボ群 0.367 であった。

5）26 週時点の KDQOL スコアのベースラインからの変化量

26 週時点の KDQOL スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群 0.757、プラセボ群-0.587 であった。

〔探索的評価項目〕

1）26 週時点のタンパク尿が正常化した被験者の割合

26 週時点のタンパク尿が正常化（uPCR が 0.2g/g 未満）した被験者の割合は、ペグセタコプラン群 17.46%、プラセボ群 0%であった。

2）ベースラインと比較した 52 週時点の uPCR の対数変換比

ベースラインと比較した 52 週時点の uPCR の対数変換比の幾何平均値（95%CI）は、ペグセタコプラン継続群-67.2%（-75.8, -55.4）、ペグセタコプラン切替群-51.3%（-62.1, -37.5）であった。

3）52 週時点の eGFR のベースラインからの変化量

52 週時点の eGFR のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%CI）は、ペグセタコプラン継続群-3.651mL/min/1.73m^2（-8.927, 1.625）、ペグセタコプラン切替群-4.720mL/min/1.73m^2（-9.134, -0.305）であった。

日本人集団

1）ベースラインと比較した 26 週時点の uPCR の変化率

日本人被験者 3 例のベースラインと比較した 26 週時点（24 週、25 週及び 26 週時点の均等加重平均）の uPCR の変化率は、ペグセタコプラン群 1 例が-24.886%、プラセボ群 2 例では 1 例が 13.132%、もう 1 例が-32.848%であった。

2）26 週時点の腎臓複合評価項目の達成基準を満たした被験者の割合

日本人被験者 3 例は、いずれも 26 週時点に腎臓複合評価項目の達成基準を満たさなかった。

3）26 週時点の uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合

日本人被験者 3 例は、いずれも 26 週時点の uPCR がベースラインから 50%以上減少しなかった。

4）26 週時点の C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインからの変化量

日本人被験者 3 例はいずれも腎生検を実施しなかったため、26 週時点の C3G histologic index スコアの活動性スコアは評価しなかった。

5）26 週時点の腎生検でベースラインから C3c 染色強度が減少した被験者の割合

日本人被験者 3 例はいずれも腎生検を実施しなかったため、26 週時点の C3c 染色強度の減少は評価しなかった。

6）26 週時点の eGFR のベースラインからの変化量

日本人被験者 3 例のベースラインと比較した 26 週時点の eGFR の変化量は、ペグセタコプラン群 1 例が 22mL/min/1.73m^2、プラセボ群 2 例では 1 例が-3mL/min/1.73m^2、もう 1 例が-27mL/min/1.73m^2 であった。

＜安全性評価項目＞

無作為化投与期間の副作用はペグセタコプラン群 63 例中 27 例（42.9%）、プラセボ群 61 例中 26 例（42.6%）に認められた。主な副作用（いずれかの群で 3 例以上）はペグセタコプラン群で発熱 4 例（6.3%）、注射部位そう痒感、頭痛各 3 例（4.8%）、プラセボ群で注射部位疼痛 5 例（8.2%）、注射部位腫脹 4 例（6.6%）、注入部位疼痛、頭痛各 3 例（4.9%）であった。重篤な副作用はペグセタコプラン群で 1 例（発熱）認められた。投与中止に至った副作用はペグセタコプラン群で 1 例（注入部位反応）認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

非盲検投与期間の副作用はペグセタコプラン継続群＋ペグセタコプラン切替群全体で 118 例中 29 例（24.6%）に認められた。主な副作用（2 例以上）は注入部位腫脹 4 例（3.4%）、注射部位腫脹、注入部位そう痒感、下痢、そう痒症各 3 例（2.5%）、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、悪心各 2 例（1.7%）であった。重篤な副作用は 1 例（帯状疱疹性髄膜脳炎）認められた。投与中止に至った副作用はざ瘡、帯状疱疹性髄膜脳炎各 1 例に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

日本人集団

日本人被験者 3 例における無作為化投与期間の副作用はペグセタコプラン群で 1 例（発熱、悪心、筋肉痛）、プラセボ群で 1 例（穿刺部位疼痛）認められた。重篤な副作用はペグセタコプラン群で 1 例（発熱）認められた。投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。

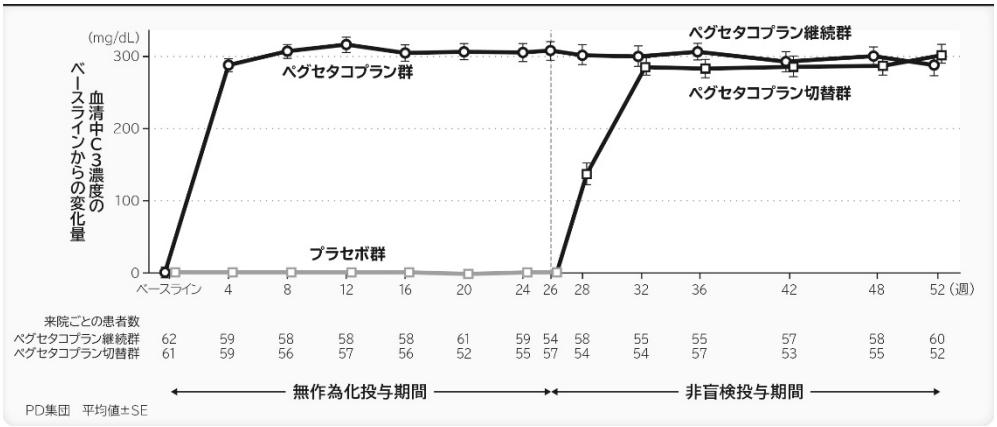
＜薬力学評価項目＞

1）26週及び52週時点の血清中C3濃度のベースラインからの変化量

血清中 C3 濃度のベースラインからの変化量は、26 週時点ではペグセタコプラン継続群 308.7mg/dL、ペグセタコプラン切替群では 1.1mg/dL、52 週時点ではそれぞれ 288.5mg/dL、304.6mg/dL であり、変化量の推移は下図のとおりであった。

血清中 C3 濃度（mg/dL）	ベースライン	26 週時点	52 週時点
ペグセタコプラン継続群	61.8±46.64	370.7±120.37	349.2±124.16
ペグセタコプラン切替群	56.6±35.49	57.9±36.73	358.8±109.57

平均値±SD

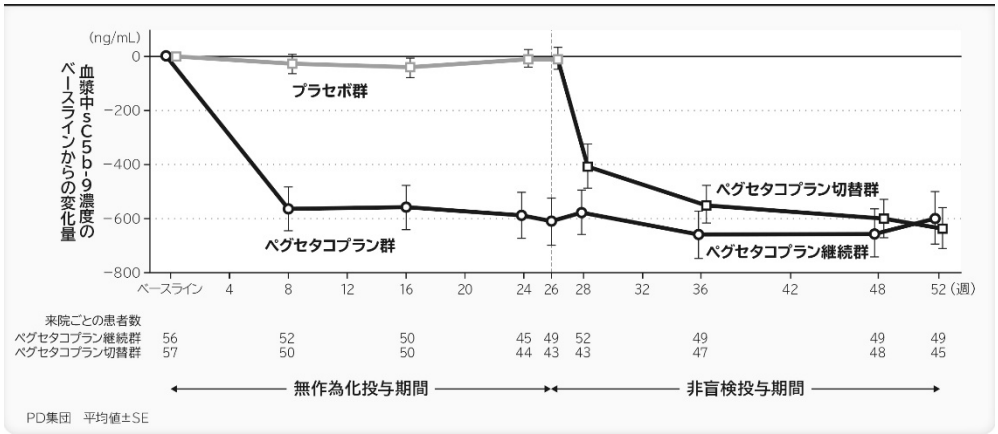


2）26週及び52週時点の血漿中sC5b-9濃度のベースラインからの変化量

血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの変化量は、26 週時点ではペグセタコプラン継続群 -612.3ng/mL、ペグセタコプラン切替群では-8.4ng/mL、52 週時点ではそれぞれ-597.6ng/mL、-635.4ng/mL であり、変化量の推移は下図のとおりであった。

血漿中 sC5b-9 濃度（ng/mL）	ベースライン	26 週時点	52 週時点
ペグセタコプラン継続群	868.5±673.79	290.2±248.96	297.0±317.60
ペグセタコプラン切替群	811.3±547.02	759.9±522.40	272.9±277.87

平均値±SD



＜薬物動態評価項目＞

C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者（日本人患者 3 例を含む）に年齢及び体重に応じた用量[注)] を週 2 回反復皮下投与したときのペグセタコプランの血清中トラフ濃度は以下のとおりであり、ペグセタコプラン投与開始後（プラセボ群ではペグセタコプランへの切替え後）4 週目から 8 週目の間に定常状態に達した。また、定常状態の血清中ペグセタコプラン濃度は、52 週目まで維持された[29)]。

週 2 回反復皮下投与時の血清中トラフ濃度（μg/mL）

		ペグセタコプラン群	プラセボ群
二重盲検期	4 週	730±187（61）	<LLOQ
	8 週	766±178（61）	<LLOQ
	12 週	756±177（61）	<LLOQ
	16 週	716±224（61）	<LLOQ
	20 週	734±202（60）	<LLOQ
	24 週	728±233（61）	<LLOQ
	26 週	728±221（59）	<LLOQ
非盲検期	28 週	710±225（60）	313±262（56）[a)]
	32 週	700±260（60）	670±202（57）[a)]
	36 週	727±222（59）	684±267（57）[a)]
	42 週	706±289（60）	679±271（54）[a)]
	48 週	721±243（60）	672±260（56）[a)]
	52 週	677±303（60）	706±272（55）[a)]

平均値±SD（例数）、<LLOQ：定量下限（10μg/mL）未満

a）ペグセタコプランを投与

注）本剤の用法及び用量は、ペグセタコプランとして C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎患者には 18 歳以上では 1 回 1080mg を、12 歳以上 18 歳未満では体重に基づいて設定した以下の投与量を週 2 回皮下投与である。

・体重 30kg 以上 35kg 未満：初回及び 2 回目は 540mg、3 回目以降は 648mg

・体重 35kg 以上 50kg 未満：初回は 648mg、2 回目以降は 810mg

・体重 50kg 以上：1080mg

＜免疫原性＞

1）ADAの発現率（PEG及びペグセタコプランのペプチドに対する抗体）

ペグセタコプランが投与された患者（総症例 124 例、日本人 3 例を含む）のうち、抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現率は 29.3%（36/123 例）、抗 PEG 抗体の発現率は 26.8%（33/123 例）であった。全試験期間の抗ペグセタコプランペプチド中和抗体は、抗ペグセタコプランペプチド抗体を発現した被験者のうち、6.5%（8/124 例）に認められた。中和抗体を含むこれら ADA の発現は、ペグセタコプランの薬物動態、薬力学、有効性[30)]及び安全性[31)]プロファイルに明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

・海外第Ⅱ相試験（NOBLE 試験/APL2-C3G-204 試験）[32,33)]

目的	腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する患者を対象にペグセタコプランの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、比較対照試験
対象	腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN を有する成人患者 13 例
主な選択基準	・18 歳以上 ・スクリーニング時の腎生検で腎移植後に疾患再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断され、腎生検で少なくとも 2＋の C3c 染色強度を示す ・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 15mL/min/1.73m^2 以上 ・スクリーニング時の腎生検における糸球体硬化又は間質の線維化が 50%以下 ・無作為化前の少なくとも 2 週間に髄膜炎菌、肺炎球菌及びヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型に対する必要なワクチン接種を受けている又は受ける意思がある
主な除外基準	・スクリーニング時の好中球絶対数が 1000cells/μL 未満 ・ペグセタコプランの投与歴がある ・スクリーニング時の腎生検で治療を要する移植拒絶反応の証拠がある ・ヒト免疫不全ウイルス、B 型又は C 型肝炎、髄膜炎菌感染症、悪性腫瘍（一定の条件を除く）

	の既往歴がある ・他の疾患又は状態（例：感染症、悪性腫瘍、単クローン性ガンマグロブリン血症、拒絶反応、又は薬剤性）に続発する腎移植に対する重要な腎疾患を有する
試験方法	被験者を Group 1（評価期間の 52 週間を通してペグセタコプランを投与）又は Group 2（評価期間の最初の 12 週間はペグセタコプランを投与せず、その後ペグセタコプランを投与）に 3：1 で割り付けた。ペグセタコプランは 1080mg を週 2 回皮下投与した。被験者はペグセタコプランの初回投与時に治験実施医療機関のスタッフの補助のもと自己投与し、その後の来院時も治験実施医療機関のスタッフの監督下で自己投与を継続した。また、被験者は来院と来院の間にも自宅でペグセタコプランを自己投与した。来院スケジュールは割り付けられた Group にかかわらず同一とした。本試験は以下のコア期及び長期継続期※の 2 つの期間で構成した。 ※：ペグセタコプランの投与により臨床的ベネフィットが得られたと治験担当医師に判断された被験者は長期継続期に移行して、本試験の対象疾患の治療薬としてペグセタコプランが市販されて自国で入手可能になるまで投与を継続することとした。移行する場合は、評価期間（52 週間）の終了後直ぐに移行することとし、フォローアップ期間（8 週間）の完了は不要とした。 <u>コア期</u> スクリーニング期間：最大 8 週間。スクリーニングの腎生検を実施した。 評価期間：52 週間。2 つの期間（比較期間及び非比較期間）で構成され、1 週の来院時に被験者を Group 1 又は Group 2 のいずれかに無作為に割り付けた。 ・比較期間（1～12 週） - Group 1（ペグセタコプラン群）：最大 9 例を無作為に割り付け、試験全体を通してペグセタコプランを投与した。12 週時に生検を実施した。 - Group 2（標準治療群）：最大 3 例を無作為に割り付け、ペグセタコプランを投与しなかった。12 週時に生検を実施した。 ・非比較期間（13～52 週） - Group 1（ペグセタコプラン継続群）：ペグセタコプランを継続して投与し、52 週時に生検を実施した。 - Group 2（ペグセタコプラン切替群）：12 週時の腎生検後にペグセタコプランを投与し、52 週時に生検を実施した。 ・フォローアップ期間：8 週間
評価項目	＜有効性評価項目＞ 〔主要評価項目〕 <u>12 週時点のみ</u> ・腎生検でベースラインから C3c 染色強度が減少（ベースラインと比較して C3c 染色カテゴリーが少なくとも 2 段階の減少と定義）した被験者の割合 〔副次評価項目〕 <u>12 週及び 52 週時点</u> ・eGFR が安定又は改善（ベースラインからの低下が 25%以内と定義）した被験者の割合 ・血清中クレアチニン濃度が安定又は改善（ベースラインと比較して増加なし又は 25%以下の増加と定義）した被験者の割合 ・eGFR 及び血清中クレアチニン濃度のベースラインからの変化量及び変化率 <u>52 週時点のみ</u> ・腎生検でベースラインから C3c 染色強度が減少した被験者の割合 〔探索的評価項目〕 <u>12 週及び 52 週時点</u> ・タンパク尿（uPCR）がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合［ベースラインの uPCR が基準値上限（ULN）を超える被験者］ ・タンパク尿が臨床的完全寛解［タンパク尿の正常化（uPCR が 200mg/g 未満）と定義］した被

<table>
<tr><td></td><td>験者の割合（ベースラインの uPCR が ULN を超える被験者）
・uPCR のベースラインからの変化量及び変化率
など

＜安全性評価項目＞
・治験薬投与下で発現した有害事象の発現例数及び発現割合
など

＜薬力学評価項目＞
<u>12 週及び 52 週時点</u>
・血清中 C3 濃度のベースラインからの変化量
・血漿中可溶性 C5b-9（sC5b-9）濃度のベースラインからの変化量
など</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>＜有効性評価項目＞
〔主要評価項目〕
1）12週時点の腎生検でベースラインからC3c染色強度が減少した被験者の割合
12 週時点の腎生検で C3c 染色強度が減少※した被験者の割合は、ペグセタコプラン群が 5/10 例（50.0%）、標準治療群が 1/3 例であった。
※：ベースラインと比較して C3c 染色カテゴリーが少なくとも 2 段階の減少

12週時点の腎生検でのベースラインからのC3c染色強度変化（補足的解析）
ITT 集団
<table>
<tr><td rowspan="3"></td><td colspan="5">C3c 染色強度</td></tr>
<tr><td>12 週</td><td colspan="4">ベースライン</td></tr>
<tr><td></td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">ペグセタコプラン群
（n＝10）</td><td>0</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>1/10 例
（10.0%）</td><td>3/10 例
（30.0%）</td></tr>
<tr><td>1</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>1/10 例
（10.0%）</td></tr>
<tr><td>2</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>3/10 例
（30.0%）</td></tr>
<tr><td>3</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>2/10 例
（20.0%）</td></tr>
<tr><td rowspan="4">標準治療群
（n＝3）</td><td>0</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>0 例</td></tr>
<tr><td>1</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>1/3 例</td></tr>
<tr><td>2</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>0 例</td></tr>
<tr><td>3</td><td>0 例</td><td>0 例</td><td>1/3 例</td><td>1/3 例</td></tr>
</table>
〔副次評価項目〕
1）12週時点のeGFRが安定又は改善した被験者の割合
12週時点のeGFRが安定又は改善※した被験者の割合は、ペグセタコプラン群が8/10例（80.0%）、標準治療群が3/3例であった。
※：ベースラインからの低下が25%以内

2）12週時点の血清中クレアチニン濃度が安定又は改善した被験者の割合
12 週時点で血清中クレアチニン濃度が安定又は改善※した被験者は、ペグセタコプラン群が 8/10 例（80.0%）、標準治療群が 3/3 例であった。
※：ベースラインと比較して増加なし又は 25%以下の増加

3）12週時点のeGFR及び血清中クレアチニン濃度のベースラインからの変化量及び変化率</td></tr>
</table>

12 週時点の eGFR のベースラインからの変化量の平均値はペグセタコプラン群が 1.9mL/min/1.73m^2、標準治療群が-6.0mL/min/1.73m^2 であり、変化率の平均値は、ペグセタコプラン群が 6.1%、標準治療群が-11.6%であった。12 週時点の血清中クレアチニン濃度のベースラインからの変化量の平均値は、ペグセタコプラン群が 0.01mg/dL、標準治療群が 0.1mg/dL であり、変化率の平均値は、ペグセタコプラン群が 2.9%、標準治療群が 8.5%であった。

4）52週時点の腎生検でベースラインからC3c染色強度が減少した被験者の割合

52 週時点の腎生検でベースラインから C3c 染色強度が減少※1 した被験者の割合は以下のとおりであった。

ITT 集団

		ペグセタコプラン継続群（n＝10）	ペグセタコプラン切替群（n＝3）	全体（n=13）
ベースラインからの C3c 染色強度の減少	あり	5/10 例（50.0%）（95%CI：18.7, 81.3）	2/3 例	7/13 例（53.8%）（95%CI：25.1, 80.8）
	なし	4/10 例（40.0%）	0 例	4/13 例（30.8%）※2
	該当なし/欠測	1/10 例（10.0%）	1/3 例	2/13 例（15.4%）

※1：C3c 染色強度の減少は、ベースラインと比較して C3c 染色カテゴリーが少なくとも 2 段階の減少と定義した。ベースラインは、ペグセタコプラン継続群が治験薬の初回投与前、ペグセタコプラン切替群が無作為化前で、欠測のない直近の測定値と定義した。中間事象の開始時又は開始後の C3c 染色強度は減少なしとみなした。

※2：52 週時点の腎生検で C3c 染色強度が減少しなかった被験者のうち、2 例の治験薬の投与遵守率は 80%未満であった。

〔探索的評価項目〕

1）12週時点のuPCRがベースラインから50%以上減少した被験者の割合

24 時間蓄尿で uPCR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、12 週時点ではペグセタコプラン群が 3/10 例（30.0%）、標準治療群が 0 例であった。早朝第一尿検体（3 回の平均値）で uPCR が 50%以上減少した被験者の割合は、12 週時点ではペグセタコプラン群が 5/10 例（50.0%）、標準治療群が 0 例であった。

2）12週時点のタンパク尿が臨床的完全寛解した被験者の割合

24 時間蓄尿でタンパク尿が臨床的完全寛解※した被験者の割合は、12 週時点ではペグセタコプラン群が 2/10 例（20.0%）、標準治療群が 0 例であった。早朝第一尿検体（3 回の平均値）でタンパク尿が臨床的完全寛解した被験者の割合は、12 週時点ではペグセタコプラン群が 2/10 例（20.0%）、標準治療群が 0 例であった。

※：タンパク尿の正常化（uPCR が 200mg/g 未満）

3）12週時点のuPCRのベースラインからの変化量及び変化率

ペグセタコプラン群における 24 時間蓄尿（8 例）の uPCR の平均値は、ベースラインでは 1741.5mg/g、12 週時点では 1283.4mg/g であった。早朝第一尿検体（3 回の平均値）（9 例）の uPCR の平均値は、ベースラインでは 1506.7mg/g、12 週時点では 1048.7mg/g であった。標準治療群における 24 時間蓄尿（2 例）の uPCR の平均値は、ベースラインでは 1318.5mg/g、12 週時点では 1057.5mg/g であった。早朝第一尿検体（3 回の平均値）（3 例）の uPCR の平均値は、ベースラインでは 2314.8mg/g、12 週時点では 2412.9mg/g であった。

＜安全性評価項目＞

比較期間の副作用は、ペグセタコプラン群で 10 例中 3 例（30.0%）に認められ、標準治療群では 3 例中 0 例であった。ペグセタコプラン群における副作用の内訳は好中球減少症、下痢、注入部位発疹、注入部位腫脹、インフルエンザ、急性腎障害、体重減少各 1 例（10.0%）であった。ペグセタコプラン群における重篤な副作用は急性腎障害、好中球減少症各 1 例に認められた。投与中止に至った副作用は 1 例（体重減少）認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

非比較期間の副作用は、ペグセタコプラン継続群＋ペグセタコプラン切替群全体で 13 例中 4 例（30.8%）に認められた。主な副作用（2 例以上）は急性腎障害、下痢各 2 例（15.4%）であった。重篤な副作用は急性腎障害、中毒性腎症、肺炎、下痢各 1 例に認められた。投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。

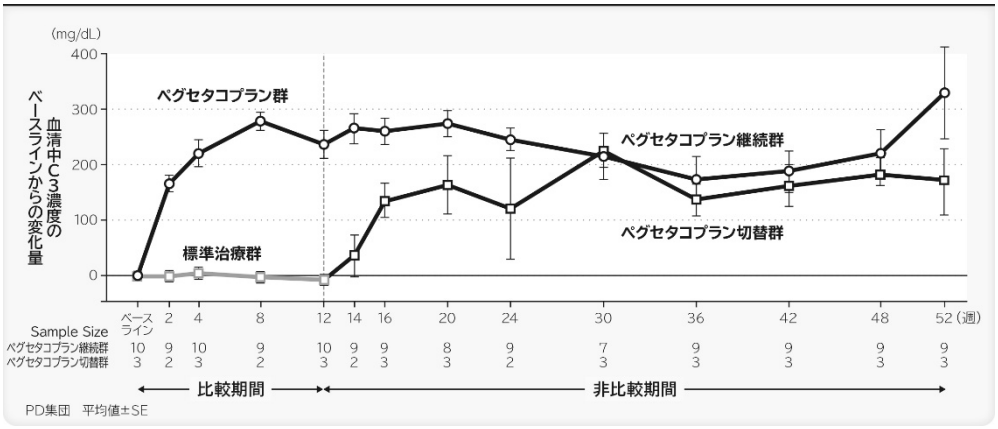
＜薬力学評価項目＞

1）12 週及び 52 週時点の血清中 C3 濃度のベースラインからの変化量

ペグセタコプラン継続群及びペグセタコプラン切替群における血清中 C3 濃度のベースラインからの変化量の推移は下図のとおりであった。

血清中 C3 濃度（mg/dL）	ベースライン	12 週時点	52 週時点
ペグセタコプラン継続群	60.80±35.172	297.20±88.949	283.00±145.525
ペグセタコプラン切替群	100.33±48.222	94.67±38.553	271.67±112.518

平均値±SD

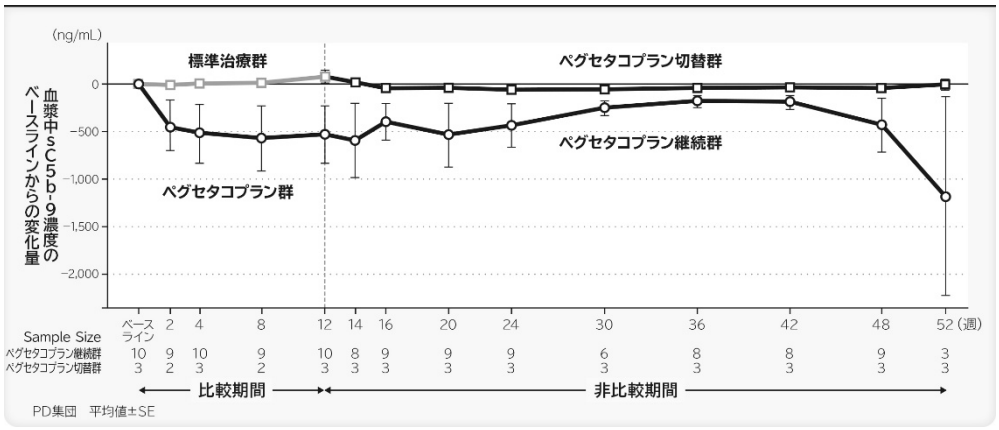


2）12 週及び 52 週時点の血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの変化量

ペグセタコプラン継続群及びペグセタコプラン切替群における血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの変化量の推移は下図のとおりであった。

血漿中 sC5b-9 濃度（ng/mL）	ベースライン	12 週時点	52 週時点
ペグセタコプラン継続群	651.4±1024.7	121.7±82.9	154.4±98.7
ペグセタコプラン切替群	145.3±41.3	228.7±162.5	140.7±130.9

平均値±SD



2）安全性試験

「Ⅴ.5.(4) 1）有効性検証試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした全例調査）

本剤が投与された発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

特定使用成績調査（C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎患者を対象とした全例調査）

本剤が投与された C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎患者を対象として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「Ⅰ.5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

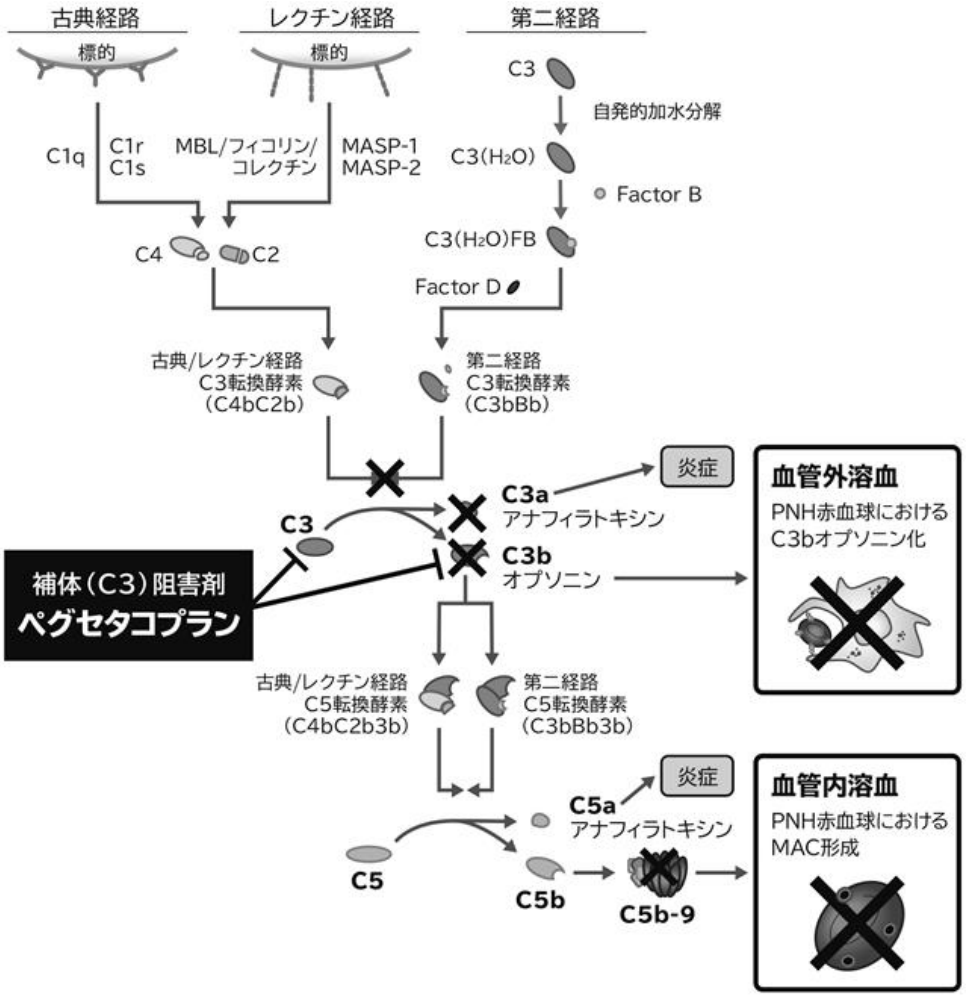
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ペグセタコプランは、補体 C3 タンパク質及びその活性化フラグメント C3b に高親和性で結合することにより、C3 の開裂と補体活性化の下流エフェクターの生成を調節する。

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

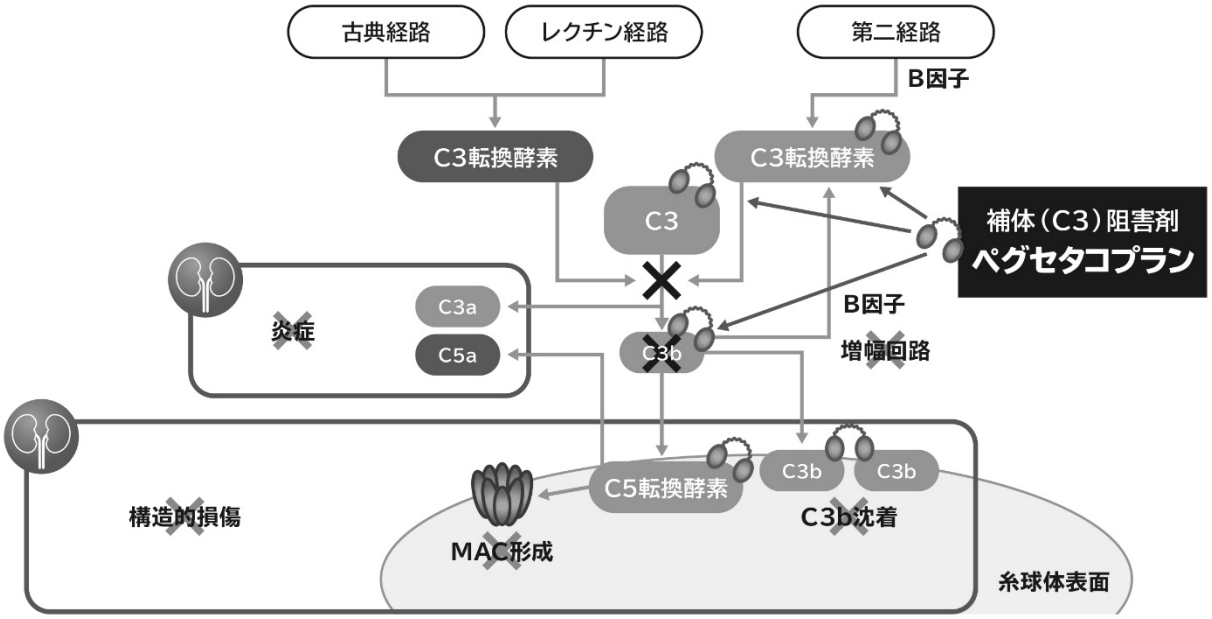
PNH では、血管外溶血は C3b オプソニン化により促進されるが、血管内溶血は下流の MAC により介在される。ペグセタコプランは、補体カスケード上流で C3b 及び MAC 形成の両方に作用することにより補体カスケードを幅広く阻害し、その結果、血管外溶血及び血管内溶血を引き起こす機序を制御する [34]。ペグセタコプランのこれらの機序は PNH 患者において、補体を介した溶血作用を持続的に減少させると考えられる。



Risitano AM, et al. : Front Immunol. 2019;10:1157, Dobó J, et al. : Int J Mol Sci. 2024;25:1566 より作成

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

C3G 及び一次性 IC-MPGN では、補体調節の異常と過剰な活性化により糸球体に C3 分解産物が沈着し、結果としてタンパク尿の発現及び／又は糸球体濾過率が低下する[35]。ペグセタコプランは、補体 C3 タンパク質及びその活性化フラグメント C3b に高親和性で結合することにより、C3 の開裂と補体活性化の下流エフェクターの生成を調節する[35]。ペグセタコプランは、C3 及び C3b の両方を標的とする[35]ことで、すべての補体活性化経路（古典経路、レクチン経路及び第二経路）を阻害する。さらに、ペグセタコプランは C3 転換酵素及び C5 転換酵素の成分である C3b を阻害することで C5 転換活性も阻害し、C5b 及び C5a の形成を防ぐ。これらの作用機序により、ペグセタコプランは C3 分解産物の糸球体への沈着を防ぎ、炎症を解消し既存の沈着物を減少させると考えられる。



Kavanagh D, et al.：Kidney Int Rep. 2025;11:17 より作成

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) C3 及び C3b に対する結合親和性（*in vitro*）[36)]

ペグセタコプランの C3 及び C3b に対する結合親和性は等温滴定熱測定（ITC）により評価した。ペグセタコプランを透析したヒト C3 タンパク質又はヒト C3b タンパク質と共にチャンバーに注入し、結合エンタルピー測定後に平衡結合定数（K_D）を算出した結果、ペグセタコプランの C3 及び C3b に対する結合親和性はそれぞれ 15.6、21.3nmol/L であった。また、ペグセタコプランと C3 及び C3b との間の結合化学量論値はそれぞれ 0.517、0.518 であり、これはペグセタコプラン 1 分子に C3 又は C3b の 2 分子、各ペプチドドメインに 1 分子が結合できることを示している。

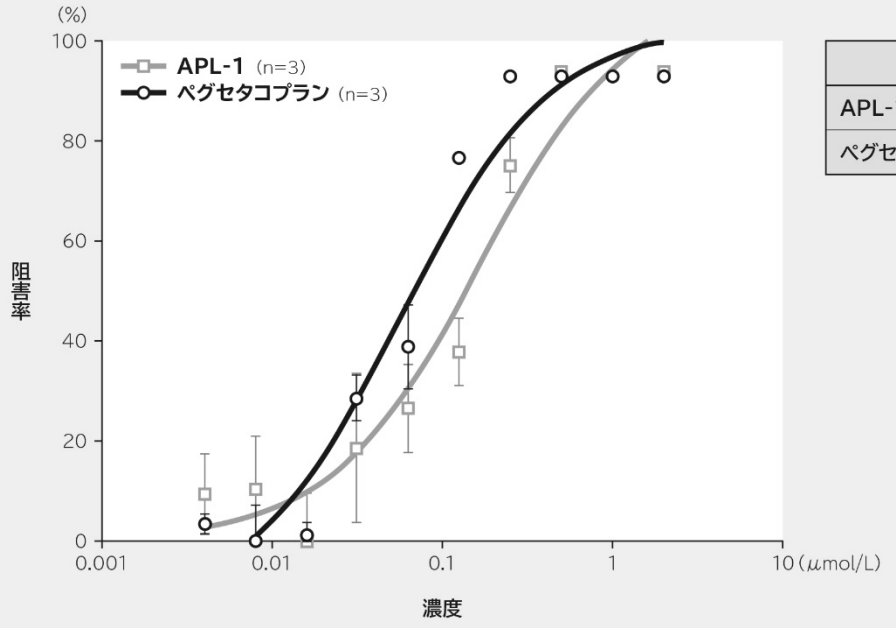
K_D 値及び結合化学量論値

	C3		C3b	
	K_D（nmol/L）	結合化学量論値	K_D（nmol/L）	結合化学量論値
ペグセタコプラン	15.6	0.517	21.3	0.518

2) 補体阻害活性（*in vitro*）[37)]

ペグセタコプランの *in vitro* 生物活性は酵素結合免疫吸着測定（ELISA）に基づく Wieslab アッセイにより評価した。種々の濃度のペグセタコプランとあらかじめインキュベートしたヒト血清を第二補体経路の活性化物質を固定したマイクロウェル内に添加し、MAC 上のネオエピトープである C5b-9 の検出により補体活性化を吸光度として測定した結果、ペグセタコプランの *in vitro* での阻害活性［50%効果濃度（EC_{50}）］は 0.05695μmol/L、ペグセタコプランの C3 に対する結合特性を担っている非 PEG 化ペプチド配列（APL-1）では 0.1648μmol/L であった。

ヒト血清における APL-1 及びペグセタコプランの補体阻害活性



	EC_{50}
APL-1	0.1648μmol/L
ペグセタコプラン	0.05695μmol/L

(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅴ.5.(4) 1) **有効性検証試験**」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

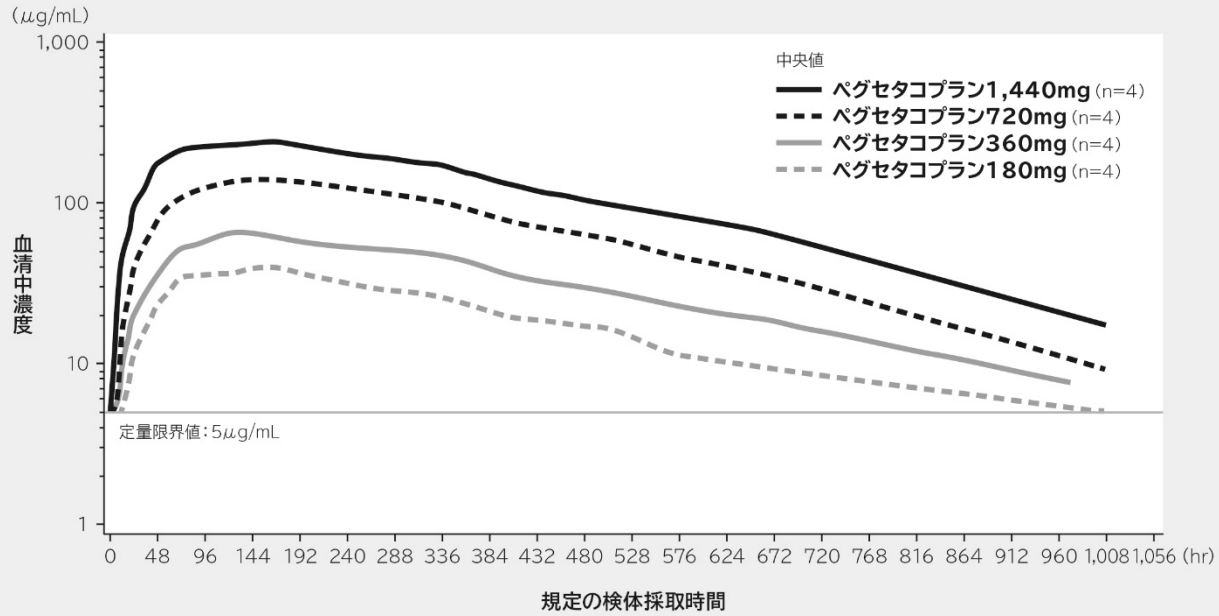
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人健康被験者：海外第Ⅰ相試験（APL2-102 試験）[38)]

日本人健康成人 16 例にペグセタコプラン 180～1440mg [注)] を単回皮下投与したときの血清中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

健康成人におけるペグセタコプランの血清中濃度推移（単回投与、日本人）



健康成人におけるペグセタコプランの薬物動態パラメータ（単回投与、日本人）

パラメータ	ペグセタコプランの用量			
	180mg（n＝4）	360mg（n＝4）	720mg（n＝4）	1440mg（n＝4）
C_{max}（μg/mL）	40（11.6）	63（26.5）	146（6.4）	242（25.6）
t_{max}（hr）	144［120-168］	192［120-241］	132［120-168］	156［72-168］
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg・hr/mL）	18380（8.9）	31980（11.7）	67150（11.1）	113700（20.9）
$t_{1/2}$（hr）	240.9［211-268］	246［233-257］	226［90-287］	211［197-244］
CL/F（mL/hr）	9.8（9.5）	11.3（12.8）	10.7（11.4）	12.7（23.0）
Vz/F（L）	3.38（15.1）	3.98（16.0）	2.94（33.2）	3.93（19.3）

幾何平均値（%CV）又は中央値［範囲］

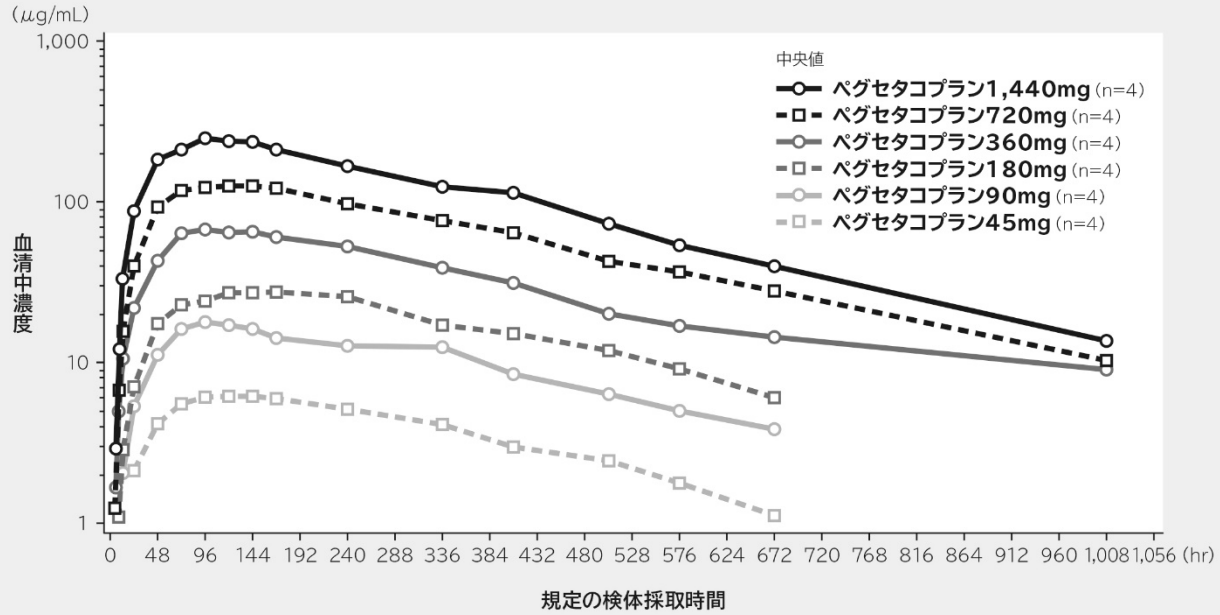
C_{max}：最高血清中濃度　t_{max}：最高濃度到達時間　$AUC_{0\text{-}inf}$：時間 0 から無限時間までの濃度-時間曲線下面積　$t_{1/2}$：終末相消失半減期　CL/F：見かけのクリアランス　Vz/F：見かけの分布容積　%CV：%変動係数

注）本剤の用法及び用量は、ペグセタコプランとして発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者には 1 回 1080mg を、C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の患者には 18 歳以上では 1 回 1080mg を、12 歳以上 18 歳未満では体重に基づいて設定した投与量を週 2 回皮下投与である。

2）外国人健康被験者：海外第Ⅰ相試験（APL-CP0713-1 試験）[39)]

外国人健康成人 24 例において、ペグセタコプランは皮下投与後、緩やかに全身循環血中に吸収され、t_{max} の中央値は 108～144 時間（4.5～6.0 日）であり、曝露量は用量比例的に増加した。

健康成人におけるペグセタコプランの血清中濃度推移（単回投与、外国人データ）



健康成人におけるペグセタコプランの薬物動態パラメータ（単回投与、外国人データ）

パラメータ	ペグセタコプランの用量					
	45mg（n＝4）	90mg（n＝4）	180mg（n＝4）	360mg（n＝4）	720mg（n＝4）	1440mg（n＝4）
C_{max}（μg/mL）	5.8（34.1）	24.0（36.4）	31.0（9.3）	72.0（26.3）	139（11.6）	249（19.6）
t_{max}（hr）	144［72-168］	108［96-168］	144［96-408］	108［96-144］	132［96-144］	108［72-144］
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg・hr/mL）	2611（28.8）	8096（18.2）	13520（7.4）	28930（18.3）	59040（12.4）	97320（12.6）
$t_{1/2}$（hr）	194（17.9）	223（18.3）	211（20.4）	203（10.1）	235（6.3）	209（4.4）
CL/F（mL/hr）	17.2（28.8）	11.1（18.2）	13.3（7.4）	12.4（18.3）	12.2（12.4）	14.8（12.6）
Vz/F（L）	4.8（28.2）	3.5（14.4）	4.04（13.5）	3.64（25.6）	4.13（17.2）	4.45（9.3）

幾何平均値（%CV）又は中央値［範囲］

3）外国人健康被験者：海外第Ⅰ相試験（APL-CP1014 試験）[40)]

外国人健康被験者 16 例にペグセタコプラン 30～270mg [注)] を 1 日 1 回皮下投与したときのペグセタコプランの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

健康成人におけるペグセタコプランの薬物動態パラメータ（反復投与、外国人データ）

パラメータ	測定時点							
	1 日目				28 日目			
	ペグセタコプランの用量							
	30mg (n＝4)	90mg (n＝4)	180mg (n＝4)	270mg (n＝4)	30mg (n＝4)	90mg (n＝4)	180mg (n＝4)	270mg (n＝4)
C_{max}（μg/mL）	1.7 (104)	3.5 (69)	6.9 (25)	17 (37)	77 (7.1)	256 (19)	470 (13)	646 (31)
t_{max}[a)]（hr）	24 (24, 24)	24 (24, 24)	24 (24, 24)	24 (24, 24)	3 (1, 8)	24 (2, 24)	14 (2, 24)	8 (1, 24)
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg・hr/mL）	18 (119)	36 (73)	73 (24)	189 (57)	1654 (8.5)	5741 (18)	10170 (9.4)	13020 (13.4)
$t_{1/2}$（hr）	—	—	—	—	198 (13)	237[b)] (10)	211[b)] (16)	204 (12)
CL/F（mL/hr）	—	—	—	—	18 (8.5)	16 (18)	18 (9.4)	21 (13)

幾何平均値（%CV）　—：算出せず

a）中央値（最小値，最大値）

b）3 例

注）本剤の用法及び用量は、ペグセタコプランとして発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者には 1 回 1080mg を、C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の患者には 18 歳以上では 1 回 1080mg を、12 歳以上 18 歳未満では体重に基づいて設定した投与量を週 2 回皮下投与である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

＜日本人健康被験者、外国人健康被験者＞

「Ⅶ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞（外国人データを含む）

母集団薬物動態解析の結果、PNH 患者におけるペグセタコプランの分布容積の平均値（幾何変動係数%）は約 3.9L（35%）であった[41]。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞（外国人データを含む）

母集団薬物動態解析の結果、C3G 又は一次性 IC-MPGN の患者におけるペグセタコプランの分布容積の平均値（変動係数%）は、12 歳以上 18 歳未満で 4. 46L（41.7%）、18 歳以上で 4.34L（31.5%）であった[30]。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

皮下投与時のトランジットコンパートメントを有する吸収過程、静脈内投与時の中心コンパートメントへの直接投与及び一次消失過程を伴う 1 コンパートメントの母集団薬物動態モデル

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

皮下投与時の一次吸収過程、静脈内投与時の中心コンパートメントへの直接投与及び一次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

PNH 患者では分布容積に意味のある差がなく、全身クリアランス（CL）が大きいため、健康被験者に比べてペグセタコプランの曝露量が低下すると予測された。ベースラインの体重はペグセタコプランの CL 及び分布容積の有意な共変量であった。年齢、性別、アジア人種、民族（日本人）、ベースラインのクレアチニンクリアランス（CrCl）、ベースラインの総ビリルビン、ベースラインのアルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のベースライン値、エクリズマブの併用投与、並びに抗薬物抗体（ADA）は、ペグセタコプランの薬物動態パラメータに対し統計的に有意な影響を示さなかった。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

併合データの解析から、年齢、性別、C3G の診断、一次性 IC-MPGN の診断、血清中 AST、血清中 ALT、血清中アルブミン、ベースラインの eGFR 及びベースラインの uPCR はペグセタコプランの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないと判断された。人種（アジア人）とペグセタコプランの曝露量との臨床的関連性を分類するための十分なエビデンスは得られなかった。

4. 吸収

本剤は 45～1440mg[注)] を皮下投与後、緩やかに全身循環血中に吸収され、t_{max} の中央値は 108～144 時間（4.5～6.0 日）であり、曝露量は用量比例的に増加した[39]。（外国人データ）

PNH 患者に本剤 1080mg を週 2 回投与したとき、血清中ペグセタコプラン濃度は初回投与から約 4～6 週間後に定常状態に達し、ペグセタコプランの治療濃度は 48 週目まで維持された[25]。

注）本剤の用法及び用量は、ペグセタコプランとして発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者には 1 回 1080mg を、C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の患者には 18 歳以上では 1 回 1080mg を、12 歳以上 18 歳未満では体重に基づいて設定した投与量を週 2 回皮下投与である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

＜参考＞

妊娠中の雌性カニクイザルの器官形成期［妊娠日齢（GD）20～50］から妊娠中期（GD140）までペグセタコプランの 28mg/kg/日又は 5%デキストロースを 1 日 1 回皮下投与（合計約 120 回）した。母動物の血清試料は、GD140 の 3 時点、胎児の血清試料は GD141 の帝王切開後にそれぞれ採取した。血清中ペグセタコプラン濃度は、母動物に薬物投与後の全胎児でおおむね定量可能であった。GD141 に検出された胎児の平均血清中濃度は、2.50μg/mL（1.02～3.93μg/mL）であり、母動物に投与したペグセタコプランは、低い濃度で胎盤に移行することが示された［母動物の平均 C_{max}（1770μg/mL）の 1%未満］。

(3) 乳汁への移行性
該当資料なし

＜参考＞

サルの拡充型出生前及び出生後の発生試験で出生後日（PPD）7 及び 14 の母動物の左右乳腺から乳汁試料を採取した。母動物の血清中ペグセタコプラン濃度は、経時的に減少したものの、7 及び 28mg/kg/日群の PPD14 及び 28 まで定量可能であった。母動物の乳汁中ペグセタコプラン濃度は、いずれの時点でも定量可能であり、PPD7 及び 14 で同程度であった。PPD14 の 7 及び 28mg/kg/日群の左又は右の乳腺から採取した乳汁中のペグセタコプラン濃度は、それぞれ 19.9～712ng/mL 及び 53.4～499ng/mL であった。PPD14 の左又は右の乳腺での乳汁/血清中濃度比は、1%未満であったことから、ペグセタコプランの乳汁中排泄は低いことが示された。また、出生時での血清中ペグセタコプラン濃度は LLOQ 未満であった。

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
ペグセタコプランの代謝は、そのポリエチレングリコール（PEG）化ペプチド構造により異化経路を介してペプチドやアミノ酸に分解されると考えられる [40)]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞（外国人データを含む）

母集団薬物動態解析の結果、PNH 患者に本剤を反復皮下投与したとき、CL の推定平均値（%CV）は 0.015L/時間（28%）、消失の有効半減期（$t_{1/2}$）の中央値は 8.0 日であった[41]。また、カニクイザルを用いた放射性標識体試験の結果から、標識ペプチド部分の排泄の主要経路は尿中排泄であることが示唆された[42]。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞（外国人データを含む）

母集団薬物動態解析の結果、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者に本剤を反復皮下投与したとき、12 歳以上 18 歳未満における CL の推定平均値（変動係数%）は 0.0112L/時間（75.1%）、消失の半減期（$t_{1/2}$）の中央値は 10.5 日であり、18 歳以上ではそれぞれ 0.0122L/時間（43.1%）、10.1 日であった[30]。

8. トランスポーターに関する情報

ペグセタコプランは、検討した濃度（0.6～6mg/mL）でヒト肝細胞の CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対して明らかな誘導作用は示さず、これらの CYP 基質である薬物の代謝を誘導する可能性が低いことを示した。また、ペグセタコプランは、検討した濃度（0.01～6mg/mL）でヒト肝ミクロソームの CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 活性に対して直接的又は代謝依存的な阻害は示さなかったことから、これらの CYP 基質である薬物の代謝を阻害する可能性は低いと考えられた[43]。

ペグセタコプランは、検討した濃度（0.06 及び 0.6mg/mL）で有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、P 糖タンパク質（P-gp）及び乳がん耐性タンパク（BCRP）の基質ではないこと、検討した濃度（0.6 及び 6mg/mL）で OAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP を阻害しないことが確認された[43]。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）

重度の腎機能障害患者 8 例（CrCl が 30mL/分未満）に本剤 270mg[注)] を単回皮下投与したときのペグセタコプランの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は対照被験者（CrCl が 60mL/分以上等）と概ね同様であった[44]。なお、透析を必要とする末期腎疾患患者に対するペグセタコプラン使用に関するデータはない。

注）本剤の用法及び用量は、ペグセタコプランとして発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者には 1 回 1080mg を、C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の患者には 18 歳以上では 1 回 1080mg を、12 歳以上 18 歳未満では体重に基づいて設定した投与量を週 2 回皮下投与である。

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるペグセタコプランの薬物動態に関する検討は行っていない。ペグセタコプランは主に異化経路を介して消失することから、肝機能障害がペグセタコプランの CL に影響しないと考えられる。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤は補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.1、11.1.1、11.1.2 参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌等の感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 適応疾患に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

（解説）

1.1 本剤は、補体 C3 に結合して補体カスケードを幅広く阻害することにより、発作性夜間ヘモグロビン尿症による血管内溶血及び血管外溶血を抑制すると考えられる。その作用機序から、本剤投与例では肺炎球菌、髄膜炎菌、及びインフルエンザ菌などの莢膜形成細菌に対する自然免疫能が低下し、髄膜炎菌感染症などの発症リスクが高まることが推測されるため設定した。

1.2 本剤の有効性及び安全性を鑑みて設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］［11.1.2 参照］

2.2 肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］［11.1.1 参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.3 参照］

（解説）

2.1 および 2.2

本剤投与患者では易感染性が高まり、特に莢膜形成細菌による感染症が起こりやすくなることから、設定した。

2.3 医薬品の一般的な注意として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.1 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。使用済みの注射器等を再使用しないように患者又はその保護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供すること。

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

8.2 本剤を中止した場合に重篤な溶血があらわれるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低 8 週間、溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤の CCDS に基づき設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがある。

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなるおそれがある。

（解説）

本剤投与患者では易感染性が高まり、特に莢膜形成細菌による感染症が起こりやすくなることから、設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

（解説）

本剤の CCDS に基づき設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠カニクイザルに本剤 28mg/kg/日（ヒトの定常状態における C_{max} の 2.5 倍）を皮下投与したとき、流産及び死産が増加した。サルで胎児への移行が認められている。[9.4 参照]

（解説）

本剤の CCDS に基づき設定した[45]。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルで乳汁移行が認められている。

（解説）

本剤の CCDS に基づき設定した[45]。

(7) 小児等

9.7 小児等

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

12 歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

本剤の臨床試験で小児に関する利用可能な成績は得られていないことから設定した。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APL2-C3G-310 試験）において、12 歳未満の小児に関する利用可能な成績は得られていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **感染症**（頻度不明）

肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、2.2、5.1 参照]

11.1.2 **髄膜炎菌感染症**（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急速に生命を脅かす、あるいは死亡に至るおそれがある。本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.1、2.1、5.1 参照]

11.1.3 **過敏症**（2.5%）

アナフィラキシー等の重度の過敏症があらわれることがある。[2.3 参照]

（解説）

11.1.1 および 11.1.2

本剤を投与した臨床試験において、莢膜形成細菌による重篤な感染症の報告はないが、C5 阻害剤で治療された発作性夜間ヘモグロビン尿症患者において、重篤な髄膜炎菌感染症が認められたとの報告もあることから、本剤の CCDS に基づき設定した。

11.1.3 本剤の CCDS に基づき設定した。なお、副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験（APL2-302 試験）の 48 週間の成績に基づき設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

器官別大分類	5-10%	5%未満
胃腸障害		下痢
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注入部位反応	注射部位硬結、注射部位腫脹、注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位反応、発熱
免疫系障害		過敏症[注)]
感染症および寄生虫症		上咽頭炎、インフルエンザ
腎および尿路障害		急性腎障害

注）紅斑、蕁麻疹、そう痒症

（解説）

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APL2-302 試験）及び C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APL2-C3G-310 試験）で発現した副作用及び CCDS に基づいて設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

凝固検査パネルにシリカ試薬を使用すると、本剤との間に干渉作用が生じ、見かけ上、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が延長するおそれがある。凝固検査パネルにはシリカ試薬を使用しないこと。

（解説）

本剤の CCDS に基づき設定した。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前に、微粒子、変色がないか目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注入部位は、腹部、大腿部、臀部、上腕部とし、順次変更すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.2.2 注入部位が 2 ヵ所の場合は、注入部位の間隔を 8cm 以上あけること。

14.2.3 シリンジポンプを用いて、約 15～30 分（注入部位が 2 ヵ所の場合）又は約 30～60 分（注入部位が 1 ヵ所の場合）かけて注入すること。シリンジに本剤を充填後、直ちに注入を開始すること。薬剤の調製開始後 2 時間以内に投与を完了すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内（2～8℃）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用するよう指導すること。

（解説）

治験時の対応に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び、C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。［17.3.1 参照］

（解説）

本剤の CCDS 及び C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APL2-C3G-310 試験）の結果に基づき設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、本剤の臨床最大用量投与時の 0.06 倍及び 1.27 倍の曝露量で、全身の器官・組織のマクロファージの空胞化、脳脈絡叢及び滑膜の上皮細胞の空胞化、並びに腎臓の尿細管変性が認められた。これらの空胞化形成は、長鎖ポリエチレングリコール（PEG）の蓄積に関連した変化と考えられ、回復性があり機能障害は認められなかった。また、腎臓の尿細管変性について、腎機能障害の徴候は認められず、臨床的意義及び機能的影響は不明である。

（解説）

本剤の CCDS に基づき設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) *In vitro* 安全性薬理試験[46)]

ペグセタコプラン又はPEG40がヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャネルを *in vitro* で阻害するか、遺伝子導入して安定的にヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）メッセンジャーリボ核酸（mRNA）を発現しているヒト胎児腎臓（HEK）293 細胞を用いて評価した。その結果、300μmol/L の濃度範囲までペグセタコプラン及び PEG40 はヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャネル電流振幅の減衰とわずかに関連したか又は全く関連が認められなかった。同様の結果はペグセタコプラン及び PEG40 の両者ともヒト血清アルブミンの存在下でも認められた。ペグセタコプランはヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャネル阻害活性を有さず、したがって、ヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャネル（I_{Kr}）関連の不整脈リスクを有する可能性は低いと結論付けた。

2) *In vivo* 安全性薬理試験[47)]

ペグセタコプラン及び PEG40 の *in vivo* 作用は覚醒下のカニクイザルを用いて遠隔測定法で評価した。サルにおけるペグセタコプランの比較的長期の半減期（約 7.5 日）を考慮すると、ペグセタコプラン投与群間で必要とされるウォッシュアウト期間が長いため、ラテン方格クロスオーバー試験デザインは実用的ではなかった。長期のウォッシュアウト期間を避けつつ、その代わりに十分な匹数の動物を用いて、対照物質（PEG40）及びペグセタコプラン 2 用量における心血管及び呼吸器に対する作用を評価できる複合型デザインを利用した。単回皮下投与したペグセタコプラン（140mg/kg まで）及び PEG40（112mg/kg）は体温、血流動態、心電図及び呼吸パラメータに対して影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験[48, 49)]

試験項目	動物	投与経路	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別、n/群	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
28 日間皮下投与毒性試験	ウサギ	皮下	28 日	ペグセタコプラン：7、28、140 PEG40：112	雄・雌、各 6 匹/群	28	140mg/kg/日において、平均脾臓重量増加（12～13%）、投与部位の炎症性細胞浸潤重症度増加、線維化及び出血の発現頻度及び程度増加、腎臓に軽微な尿細管変性が認められた。
	カニクイザル	皮下	28 日	ペグセタコプラン：7、28、140 PEG40：112	雄・雌、各 3 匹/群	7	140mg/kg/日において、フィブリノーゲンの減少（約 42%）が認められた。 28mg/kg/日において、腎臓に軽微～軽度の尿細管変性が認められた。
6 ヵ月間皮下投与毒性試験	ウサギ	皮下	6 ヵ月	ペグセタコプラン：1、7、28 PEG40：26	雄・雌、各 6 匹/群	—※	全投与量において、腎臓に軽微な尿細管変性が認められた。

9 ヵ月間皮下投与毒性試験	カニクイザル	皮下	9 ヵ月	ペグセタコプラン：1、7、28 PEG40：26	雄・雌、各 6 匹/群	7	28mg/kg/日において、腎臓に尿細管変性が認められた。 5 検体で ADA の抗体価が確認された。

※：本試験における無毒性量は確定できなかった。

(3) 遺伝毒性試験 [50-52)]

試験項目	試験	投与経路	投与期間	検討濃度又は投与量	試験結果
遺伝毒性試験	細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験（Ames 試験）	*in vitro*	—	33、100、333、1000、3333、5000μg/plate（S9 代謝活性化系の存在下又は非存在下）	陰性
	哺乳類細胞を用いた *in vitro* 小核試験	*in vitro*	—	240、350、500μg/mL（S9 代謝活性化系の存在下又は非存在下）	陰性
	マウスを用いた *in vivo* 小核試験	静脈内	2 日	500、1000、2000mg/kg	陰性

(4) がん原性試験

ペグセタコプランはヒト及びヒト以外の霊長類においてのみ薬理活性を示すことから、げっ歯類を用いた試験は実施されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験 [45, 53, 54)]

試験項目	動物	投与経路	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別、n/群	無毒性量（mg/kg/日）	所見
胚・胎児発生に関する予備試験	ラット	皮下	妊娠 6～17 日	ペグセタコプラン：1、3.5、7、28 PEG40：26.2	雌、5 匹/群	—	胚・胎児への影響は認められなかった。
	ウサギ	皮下	妊娠 6～18 日	ペグセタコプラン：1、3.5、7、28 PEG40：26.2	雌、6 匹/群	—	胚・胎児への影響は認められなかった。
	カニクイザル	皮下	妊娠 20～140 日	ペグセタコプラン：28	雌、3 又は 5 匹/群	—	胚・胎児への影響は認められなかった。
拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験	カニクイザル	皮下	妊娠 20～22 日から分娩	ペグセタコプラン：7、28	雌、19 匹/群	7	28mg/kg/日において、流産 6 匹、死産 4 匹が認められた。

(6) 局所刺激性試験

毒性試験で皮下投与部位の観察を行った。肉眼的及び病理組織学的検査を実施し、肉眼的に投与部位の反応は認められなかったことから、特化した局所刺激性試験は実施されなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ペグセタコプラン

2. 有効期間

有効期間：30 ヵ月

3. 包装状態での貯法

遮光下、2～8℃ で保存

4. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：

〈RMP のリスク最小化活動のために作成された資材〉
・エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ
・エムパベリによる治療を始める C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の患者さんとそのご家族の方へ
・患者安全性カード
「Ⅰ．4. **適正使用に関して周知すべき特性**」「**ⅩⅢ．2. その他の関連資料**」の項参照

〈その他の患者向け資材〉
・エムパベリ自己投与マニュアル
・スターターキット
・治療記録冊子
「**ⅩⅢ．2. その他の関連資料**」の項参照

旭化成セラピューティクス株式会社ホームページ参照
https://akp-pharma-digital.com/products/list/6879

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：
＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞
エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え）、クロバリマブ（遺伝子組換え）、ダニコパン、イプタコパン
＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

イプタコパン（C3 腎症のみ）

7. 国際誕生年月日

2021 年 5 月 14 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エムパベリ 皮下注 1080mg	2023 年 3 月 27 日	30500AMX00117000	2023 年 8 月 30 日	2023 年 9 月 4 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2026 年 8 月 24 日

効能又は効果：C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎

用法及び用量：通常、18 歳以上の患者にはペグセタコプランとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。
通常、12 歳以上 18 歳未満の患者にはペグセタコプランとして体重に基づいて下表に示す投与量を週 2 回皮下投与する。

投与量換算表

体重	初回投与量	2 回目投与量	3 回目以降投与量
50kg 以上	1080mg	1080mg	1080mg
35kg 以上 50kg 未満	648mg	810mg	810mg
30kg 以上 35kg 未満	540mg	540mg	648mg

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

再審査期間 8 年：2023 年 3 月 27 日～2031 年 3 月 26 日

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

再審査期間 10 年：2026 年 8 月 24 日～2036 年 8 月 23 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
エムパベリ 皮下注 1080mg	3999470A1022	3999470A1022	129468201	622946801

14. 保険給付上の注意

① 本製剤を「発作性夜間ヘモグロビン尿症」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「補体（C5）阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合に投与すること。」とされているので、本製剤の投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に、治療として使用していた薬剤の品名及び使用期間を記載すること。

② 本製剤を「C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「国内外の最新の診療ガイドラインを参考に、C3 染色や免疫グロブリン染色の結果等に基づき、C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎と確定診断された患者にのみ使用すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

③ 本製剤はペグセタコプラン製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
（令和 8 年 8 月 24 日保医発 0824 第 4 号）

XI. 文献

1. 引用文献

1）Schrezenmeier H, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Ann Hematol. 2020;99(7):1505-1514.（PMID：32390114）

2）Risitano AM, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. Blood. 2009;113(17):4094-4100.（PMID：19179465）

3）Risitano AM, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol. 2019;10:1157.（PMID：31258525）

4）Schrezenmeier H, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica 2014;99(5):922-929.（PMID：24488565）

5）Stern RM, et al. Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ther Adv Hematol. 2019;10:1-11（PMID：31534662）

6）大野良之：特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班, 平成 11 年度研究業績集ー最終報告書ー2000 年 3 月発行, https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/3542（閲覧：2026 年 7 月）

7）小児慢性特定疾病情報センター：膜性増殖性糸球体腎炎, 2014 年 10 月 1 日更新, https://www.shouman.jp/disease/details/02_02_010/（閲覧：2026 年 7 月）

8）Kelleher C, et al. Novel Complement Therapeutics in Development as Potential Treatment for Renal Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2020;27(2):95-103.（PMID：32553251）

9）Noris M, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis: no longer the same disease and may need very different treatment. Nephrol Dial Transplant. 2023;38(2):283-290.（PMID：34596686）

10）KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1-S276.（PMID：34556256）

11）Iatropoulos P, et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol. 2018;29(1):283-294.（PMID：29030465）

12）Noris M, et al. C3G and Ig-MPGN-treatment standard. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(2):202-214.（PMID：37604793）

13）Fakhouri F, et al. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. Kidney Int. 2020;98(5):1135-1148.（PMID：32622830）

14）Bomback AS, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. Kidney Int. 2018;93(4):977-985.（PMID：29310824）

15）Cook HT, et al. Clusters Not Classifications: Making Sense of Complement-Mediated Kidney Injury. J Am Soc Nephrol. 2018;29(1):9-12.（PMID：29229764）

16）Caravaca-Fontán F, et al. Comparative Analysis of Proteinuria and Longitudinal Outcomes in Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. Kidney Int Rep. 2025;10(4):1223-1236.（PMID：40303231）

17）Smith RJH, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. Nat Rev Nephrol. 2019;15(3):129-143.（PMID：30692664）

18）Lu DF, et al. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease. Pediatr Nephrol. 2012;27(5):773-781.（PMID：22105967）

19）Himmelfarb J, et al. The current and future landscape of dialysis. Nat Rev Nephrol. 2020;16(10):573-585.（PMID：32733095）

20）難病情報センター：特定医療費（指定難病）受給者証所持者数、年度別・対象疾患別, 平成 27 年度～令和 6 年度, https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2025/10/koufu_to2024.pdf（閲覧：2026 年 7 月）

21）難病情報センター：一次性膜性増殖性糸球体腎炎（指定難病 223）, https://www.nanbyou.or.jp/entry/4423（閲覧：2026 年 7 月）

22）社内資料：外国人 PNH 患者を対象とした海外第 I 相試験（APL-CP0514 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.6）
23）社内資料：外国人 PNH 患者を対象とした海外第 Ib 相試験（APL2-CP-PNH-204 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.11）
24）社内資料：外国人 PNH 患者を対象とした海外第Ⅱa 相試験（APL2-202 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.10）
25）社内資料：外国人及び日本人 PNH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APL2-302 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.9）
26）Hillmen P, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021;384(11):1028-1037.（PMID：33730455）
27）社内資料：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Ⅲ相試験（APL2-C3G-310 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.6.2）
28）Fakhouri F, et al. Trial of Pegcetacoplan in C3 glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. N Engl J Med. 2025;393(22):2210-2220.（PMID：41337715）
29）社内資料：薬物動態（APL2-C3G-310 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.6.2）
30）社内資料：母集団薬物動態（2026 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.2.3）
31）社内資料：抗薬物抗体の臨床的影響（2026 年 8 月 24 日承認、CTD2.5.5.9）
32）社内資料：腎移植後に疾患再発した C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎を有する患者を対象とした第Ⅱ相試験（APL2-C3G-204 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.6.1）
33）Bomback AS, et al. Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Kidney Transplant Recipients With Recurrent Complement 3 Glomerulopathy or Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. Kidney Int Rep. 2024;10(1):87-98.（PMID：39810766）
34）Mastellos DC, et al. Expanding Complement Therapeutics for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Semin Hematol. 2018;55(3):167-175.（PMID：30032754）
35）Kavanagh D, et al. Current and Emerging Therapies for C3 Glomerulopathy and Primary (Idiopathic) Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. Kidney Int Rep. 2025;11(1):17-31.（PMID：41541782）
36）社内資料：等温滴定熱測定（ITC）試験（18XTPH-001 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）
37）社内資料：酵素結合免疫吸着測定（ELISA）に基づく Wieslab アッセイ（19CFPH-001 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）
38）社内資料：日本人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（APL2-102 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.8）
39）社内資料：外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（APL-CP0713-1 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.4）
40）Hydery T, et al. A Comprehensive Review of Pegvaliase, an Enzyme Substitution Therapy for the Treatment of Phenylketonuria. Drug Target Insights. 2019;13:1-8.（PMID：31258325）
41）社内資料：母集団 PK 解析（APL-EX20-CP-002 報告書）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.2.1）
42）社内資料：カニクイザルを用いた放射性標識体試験（17MTX-001 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.4.6）
43）社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（17COTX-001、002、003 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.4.7）
44）社内資料：外国人高度腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験（APL2-CP-PV-205 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.7）
45）社内資料：カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（18CATX-001 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.7）
46）社内資料：哺乳類細胞を用いた *in vitro* 安全性薬理試験（13ZTX-001 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2.4）
47）社内資料：カニクイザルを用いた *in vivo* 安全性薬理試験（13CATX005 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2.4）
48）社内資料：ウサギを用いた反復投与毒性試験（13CATX-003 及び 15CATX-003 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.3）

49）社内資料：カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（13CATX-004 及び 15CATX-004 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.3）
50）社内資料：細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験（13BTX-001、14BTX-001、19BTX-001、19BTX-002 及び 19BTX-003 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.4）
51）社内資料：哺乳類細胞を用いた *in vitro* 小核試験（13BTX-002 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.4）
52）社内資料：マウスを用いた *in vivo* 小核試験（13BTX-003 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.4）
53）社内資料：ラットを用いた生殖発生毒性試験（15MTX-001 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.7）
54）社内資料：ウサギを用いた生殖発生毒性試験（15MTX-002 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.7）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、「成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療」の適応で 2021 年 5 月に米国で初めて承認され、2026 年 4 月現在、「発作性夜間ヘモグロビン尿症」に係る効能・効果で 16 の国又は地域で承認されている。「C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」の効能・効果に関しては、2025 年 7 月に米国で「成人及び 12 歳以上の小児 C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎患者の蛋白尿減少の治療」の適応で承認され、2026 年 4 月現在、10 の国又は地域で承認されている。

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。（2026 年 8 月時点）

国名	米国（2021 年 5 月承認）
会社名	Apellis Pharmaceuticals, Inc.
販売名	EMPAVELI
剤形・規格	Injection: 1,080 mg/20 mL (54 mg/mL) in a single-dose vial
効能又は効果	**1 INDICATIONS AND USAGE** **1.1 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria** EMPAVELI® is indicated for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). **1.2 C3 glomerulopathy or primary immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis** EMPAVELI® is indicated for the treatment of adult and pediatric patients aged 12 years and older with C3 glomerulopathy (C3G) or primary immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN), to reduce proteinuria.
用法及び用量	**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** **2.1 Recommended Vaccination and Prophylaxis** Vaccinate patients against encapsulated bacteria, including *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* (serogroups A, C, W, Y and B), according to current ACIP recommendations at least 2 weeks prior to initiation of EMPAVELI therapy *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. If urgent EMPAVELI therapy is indicated in a patient who is not up to date with vaccines for *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*, according to ACIP recommendations, provide the patient with antibacterial drug prophylaxis and administer these vaccines as soon as possible. Healthcare professionals who prescribe EMPAVELI must enroll in the REMS for EMPAVELI *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. **2.2 Recommended Dosage – PNH** The recommended dose of EMPAVELI is 1,080 mg administered subcutaneously twice weekly *[see Dosage and Administration (2.4)]*. <u>Dosage for patients switching to EMPAVELI from C5 inhibitors</u> To reduce the risk of hemolysis with abrupt treatment discontinuation: • For patients switching from eculizumab, initiate EMPAVELI while continuing eculizumab at its current dose. After 4 weeks, discontinue eculizumab before continuing on monotherapy with EMPAVELI. • For patients switching from ravulizumab, initiate EMPAVELI no more than 4 weeks after the last dose of ravulizumab. <u>Dose Adjustment</u> • For lactate dehydrogenase (LDH) levels greater than 2 × the upper limit of normal (ULN), adjust

the dosing regimen to 1,080 mg every three days.

• In the event of a dose increase, monitor LDH twice weekly for at least 4 weeks.

Missed Dose

• Administer EMPAVELI as soon as possible after a missed dose. Resume the regular dosing schedule following administration of the missed dose.

2.3 Recommended Dosage - C3G or Primary IC-MPGN

For adults (18 years and older)

The recommended dose of EMPAVELI is 1,080 mg (20 mL) administered subcutaneously twice weekly *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

For pediatric patients (12 years to less than 18 years of age)

For pediatric patients 12 years of age and older, administer EMPAVELI dose and volume based upon body weight, according to the schedule in Table 1. Administer the recommended dose of EMPAVELI subcutaneously twice weekly *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Table 1: Dosing recommendation in C3G or primary IC-MPGN

Patient Body Weight	First dose (infusion volume)	Second dose (infusion volume)	Maintenance dose (infusion volume)
50 kg or higher	1080mg（20mL）	1080mg（20mL）	1080mg twice weekly（20mL）
35 kg to less than 50 kg	648mg（12mL）	810mg（15mL）	810mg twice weekly（15mL）
Less than 35 kg	540mg（10mL）	540mg（10mL）	648mg twice weekly（12mL）

Missed Dose

• Administer EMPAVELI as soon as possible after a missed dose. Resume the regular dosing schedule following administration of the missed dose.

2.4 Administration

EMPAVELI is for subcutaneous administration using:

• A commercially available infusion pump with a reservoir of at least 20 mL OR

• EMPAVELI Injector, a single-use, disposable on body injector

EMPAVELI is intended for use under the guidance of a healthcare professional. Patients may self-administer or caregivers may administer EMPAVELI after proper training by a healthcare professional on how to prepare and administer EMPAVELI.

Follow the steps below and use aseptic technique to prepare and administer EMPAVELI, either by an infusion pump or EMPAVELI Injector:

• Prior to use, allow EMPAVELI to reach room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for approximately 30 minutes. Keep the vial in the carton until ready for use to protect from light.

• Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. EMPAVELI is a clear, colorless to slightly yellowish solution. Do not use if the liquid looks cloudy, contains particles, or is dark yellow.

• Discard any unused portion of EMPAVELI.

Preparation with Infusion Pump

• Refer to the EMPAVELI Instructions for Use and the infusion pump manufacturer's instructions for full preparation and administration information.

• Use a needleless transfer device (such as a vial adapter) or a transfer needle to fill the syringe.

	• Rotate infusion sites (i.e., abdomen, thighs, hips, upper arms) from one infusion to the next. Do not infuse where the skin is tender, bruised, red, or hard. Avoid infusing into tattoos, scars, or stretch marks. • If multi-infusion sets are needed, ensure the infusion sites are at least 3 inches apart. • The typical infusion time is approximately 30 minutes (if using two infusion sites) or approximately 60 minutes (if using one infusion site). Preparation with EMPAVELI Injector • Refer to the EMPAVELI Injector Instructions for Use, which comes with the device. • Use a needleless transfer device (such as a vial adapter). • EMPAVELI Injector is for abdominal subcutaneous use only. Rotate the site of each subcutaneous administration. Do not inject where the skin is tender, bruised, red, or hard. Avoid injecting into tattoos, scars, or stretch marks. • Injection time is approximately 30 to 60 minutes.

国名	欧州（2021 年 12 月承認）
会社名	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
販売名	ASPAVELI
剤形・規格	Each 20 mL vial contains 1080 mg of pegcetacoplan. Each mL contains 54 mg of pegcetacoplan.
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** ASPAVELI is indicated as monotherapy in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) who have haemolytic anaemia. ASPAVELI is indicated for the treatment of adult and adolescent patients aged 12 to 17 years with C3 glomerulopathy (C3G) or primary immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN) in combination with a renin-angiotensin system (RAS) inhibitor, unless RAS inhibitor treatment is not tolerated or contraindicated.
用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Therapy should be initiated under the supervision of a healthcare professional experienced in the management of patients with haematological or renal disorders. Posology *PNH* *Adult patients with PNH* Pegcetacoplan is administered twice weekly as a 1080 mg subcutaneous infusion with a commercially available syringe system infusion pump or on-body delivery system, that can deliver doses up to 20 mL. The twice weekly dose should be administered on Day 1 and Day 4 of each treatment week. Treatment with pegcetacoplan is recommended to continue for the patient's lifetime, unless the discontinuation of this medicinal product is clinically indicated (see section 4.4). *Patients with PNH switching to pegcetacoplan from a C5 inhibitor* For the first 4 weeks, pegcetacoplan is administered as twice weekly subcutaneous doses of 1080 mg in addition to the patient's current dose of C5 inhibitor treatment to minimise the risk of haemolysis with abrupt treatment discontinuation. After 4 weeks, the patient should discontinue C5 inhibitor before continuing on monotherapy with this medicinal product. Switches from complement inhibitors other than eculizumab have not been studied. Discontinuing other complement inhibitors before reaching steady-state of pegcetacoplan should be done with caution (see section 5.2). *Dose adjustment in PNH* The dosing regimen may be changed to 1080 mg every third day (e.g., Day 1, Day 4, Day 7, Day 10,

Day 13, and so forth) if a patient has a lactate dehydrogenase (LDH) level greater than 2 x upper limit of normal (ULN). In the event of a dose increase, LDH should be monitored twice weekly for at least 4 weeks (see section 4.4).

C3G and primary IC-MPGN

Pegcetacoplan is administered twice weekly as a subcutaneous infusion with a commercially available syringe system infusion pump or on-body delivery system, that can deliver doses up to 20 mL. The twice weekly dose should be administered on Day 1 and Day 4 of each treatment week. C3G and primary IC-MPGN are chronic diseases. Discontinuation of this medicinal product is not recommended unless clinically indicated.

Adult patients with C3G or primary IC-MPGN

Pegcetacoplan is administered twice weekly as a 1080 mg subcutaneous infusion.

Adolescent patients with C3G or primary IC-MPGN

For adolescent patients, the dosing regimen is based on the patient´s body weight and consists of the following:

Body Weight	**First dose (infusion volume)**	**Second dose (infusion volume)**	**Maintenance dose (infusion volume)**
≥ 50 kg	1080 mg twice weekly (20 mL)		
35 to < 50 kg	648 mg (12 mL)	810 mg (15 mL)	810 mg twice weekly (15 mL)
30 to < 35 kg	540 mg (10 mL)	540 mg (10 mL)	648 mg twice weekly (12 mL)

Missed dose

If a dose of pegcetacoplan for treatment of PNH, C3G or primary IC-MPGN is missed, it should be administered as soon as possible, then the regular schedule should be resumed even if this results in an interval of less than 3 days between the replacement dose and the subsequent dose.

Patients with post-transplant recurrent C3G or primary IC-MPGN

Diagnosis of post-transplant recurrent C3G or primary IC-MPGN should be made based on a renal allograft biopsy. C3G or primary IC-MPGN recurrence may be detected in a routine post-transplant biopsy; otherwise, a biopsy should be performed when clinical signs indicate recurrent disease. As done in study APL2-C3G-204 (see section 5.1), treatment with pegcetacoplan can be started before the onset of clinical signs such as estimated glomerular filtration rate (eGFR) decrease or urine to protein-to-creatinine ratio (uPCR) increase. There is limited experience with the use of pegcetacoplan in patients with recurrent C3G or primary IC-MPGN after transplantation in clinical studies (see section 5.1).

Special populations

Elderly

Although there were no apparent age-related differences observed in clinical studies, the number of patients aged 65 and over is not sufficient to determine whether they respond differently from younger patients. There is no evidence indicating any special precautions are required for treating an elderly population.

Renal impairment

Dose adjustment in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) is not necessary. There are no data available for the use of pegcetacoplan in patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

The safety and efficacy of pegcetacoplan have not been studied in patients with hepatic impairment; however, no dose adjustment is recommended, as hepatic impairment is not expected to impact clearance of pegcetacoplan.

Paediatric population

The safety and efficacy of ASPAVELI in children with PNH aged 0 to <18 years have not yet been established. No data are available.

The safety and efficacy of ASPAVELI in children with C3G or primary IC-MPGN aged below 12

	years have not been established. No data are available. Method of administration Pegcetacoplan should only be administered via subcutaneous administration using a commercially available syringe system infusion pump or on-body delivery system. Pegcetacoplan can be given by a healthcare professional or administered by the patient or caregiver following proper instruction. Self-administration and home infusion should be considered for patients who have tolerated treatment well in experienced treatment centres. The decision of a possibility of self-administration and home infusions should be made after evaluation and recommendation from the treating physician. When self-administration is initiated, the patient will be instructed by a qualified healthcare professional in infusion techniques, the use of a syringe system infusion pump or an on-body delivery system, the keeping of a treatment record, the recognition of possible adverse reactions, and measures to be taken in case these occur. When using a syringe system infusion pump, it should be infused in the abdomen, thighs, hips, or upper arms. Infusion sites should be at least 7.5 cm apart from each other. The infusion sites should be rotated between administrations. The infusion time is approximately 30 minutes (if using two sites) or approximately 60 minutes (if using one site). When using an on-body delivery system, this medicinal product should be infused at a site on the abdomen. The infusion site should be rotated between administrations following the device manufacturer´s instructions. The infusion time varies by patient and typically ranges from 30 to 60 minutes. Infusion into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard should be avoided. Infusion into tattoos, scars, or stretch marks should be avoided. The infusion should be started promptly after drawing this medicinal product into the syringe. Administration should be completed within 2 hours after preparing the syringe. For instructions on the preparation and infusion of the medicinal product, see section 6.6.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

米国の添付文書	**8.1 Pregnancy** Risk Summary There are insufficient data on EMPAVELI use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with untreated PNH in pregnancy (*see Clinical Considerations*). The use of EMPAVELI may be considered following an assessment of the risks and benefits. Treatment of pregnant cynomolgus monkeys with pegcetacoplan at a subcutaneous dose of 28 mg/kg/day (2.9 times human exposure based on AUC) from the gestation period through parturition resulted in a statistically significant increase in abortions or stillbirths compared to controls (*see Data*). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of major birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. **8.2 Lactation** Risk Summary It is not known whether pegcetacoplan is secreted in human milk or whether there is potential for

	absorption and harm to the infant. There are no data on the effects of pegcetacoplan on milk production. Pegcetacoplan is present in milk of lactating monkeys (*see Animal Data*). Since many medicinal products are secreted into human milk, and because of the potential for serious adverse reaction in a breastfeeding child, breastfeeding should be discontinued during treatment and for 40 days after the last dose.
欧州の添付文書	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Women of childbearing potential It is recommended that women of childbearing potential use effective contraception methods to prevent pregnancy during treatment with pegcetacoplan and for at least 8 weeks after the last dose of pegcetacoplan. For women planning to become pregnant, the use of pegcetacoplan may be considered following an assessment of the risks and benefits (see Pregnancy). Pregnancy There is a limited amount of data from the use of pegcetacoplan in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Pegcetacoplan is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. Breast-feeding It is unknown whether pegcetacoplan is excreted in human milk. The potential for absorption and harm to the breastfed infant is unknown. Animal data suggest a low excretion (less than 1%, not pharmacologically significant) of pegcetacoplan in monkey milk (see section 5.3). It is unlikely that a breastfed infant would have clinically relevant exposure. It is recommended to discontinue breast-feeding during pegcetacoplan treatment. Fertility No animal or human data on the effect of pegcetacoplan on fertility are available. In toxicity studies, there were no microscopic abnormalities in male or female reproductive organs in monkeys (see section 5.3).
オーストラリアの添付文書	**4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION** Use in pregnancy – Category B3 There are insufficient data on EMPAVELI use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. It is recommended that women of childbearing potential use effective contraception methods to prevent pregnancy during treatment with pegcetacoplan and for at least 8 weeks after the last dose of pegcetacoplan. Pregnancy testing is advised for females of reproductive potential prior to treatment with EMPAVELI. Use of EMPAVELI in pregnancy should be carefully considered, with regard to the specific risks of PNH (including maternal and neonatal death and non-live birth) and benefits for each patient. EMPAVELI should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the mother, fetus, and/or neonate. **Use in lactation** **It is not known whether pegcetacoplan is secreted in human milk or whether there is potential for absorption and harm to the infant. Animal data and the chemical nature of pegcetacoplan suggest that the risk of clinically relevant exposure to the infant is minimal (see below). Minimal (less than 1%) pegcetacoplan excretion in milk has been demonstrated in monkeys; therefore, the probability of clinically relevant exposure of breastfed infant through breastmilk is considered low.**

本邦における注意事項等情報「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項における記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投

与すること。妊娠カニクイザルに本剤 28mg/kg/日（ヒトの定常状態における C_{max} の 2.5 倍）を皮下投与したとき、流産及び死産が増加した。サルで胎児への移行が認められている。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルで乳汁移行が認められている。

(2) 小児等に関する記載

米国の添付文書	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of EMPAVELI for the treatment of C3G or primary IC-MPGN have been established in pediatric patients aged 12 years and older. Use of EMPAVELI for this indication is supported by evidence from an adequate and well controlled trial that enrolled 55 pediatric patients aged 12 years and older *[see Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.2)]*. The safety and effectiveness of EMPAVELI in pediatric patients less than 12 years of age with C3G or IC-MPGN have not been established. Safety and effectiveness of EMPAVELI in pediatric patients with PNH have not been established.
欧州の添付文書	**4.2 Posology and method of administration** *Paediatric population* The safety and efficacy of ASPAVELI in children with PNH aged 0 to <18 years have not yet been established. No data are available. The safety and efficacy of ASPAVELI in children with C3G or primary IC-MPGN aged below 12 years have not been established. No data are available.

本邦における注意事項等情報「9.7 小児等」の項における記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

9.7 小児等

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症＞

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＜C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎＞

12 歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資材〉

・医療従事者向け資材：医療従事者向け適正使用ガイド（発作性夜間ヘモグロビン尿症、C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎）、患者安全性カード

・患者向け資材：エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ、エムパベリによる治療を始める C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の患者さんとそのご家族の方へ、患者安全性カード

〈その他の患者向け資材〉

・エムパベリ自己投与マニュアル

・スターターキット

・治療記録冊子

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社ホームページ参照

https://www.sobi.com/japan/ja/Empaveli

旭化成セラピューティクス株式会社ホームページ参照

https://akp-pharma-digital.com/products/list/6879