

## 審議結果報告書

平成 22 年 3 月 5 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ソリリス点滴静注 300mg  
[一 般 名] エクリズマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] アレクシオン ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 3 月 31 日

### [審 議 結 果]

平成 22 年 2 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。

## 審査報告書

平成 22 年 2 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ソリリス点滴静注 300mg (ソリリス点滴静注用 300mg から変更)
[一 般 名]	エクリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	アレクシオン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 3 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル (30mL) 中にエクリズマブ (遺伝子組換え) を 300mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質]	
(日本名)	<p>エクリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体 C5<math>\alpha</math> 鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒト IgG 由来定常部からなる。L 鎖の定常部は <math>\kappa</math> 鎖に由来する。また、H 鎖定常部の CH1 部、ヒンジ部及び CH2 部の一部は IgG2 (<math>\gamma</math>2 鎖) からなり、CH2 部の残りとは CH3 部は IgG4 (<math>\gamma</math>4 鎖) からなる。</p> <p>エクリズマブは、マウス骨髓腫 (NS0) 細胞により産生される。</p> <p>エクリズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 145,235) である。</p>
(英 名)	<p>Eculizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of the variable regions consisting of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human complement C5<math>\alpha</math>-chain monoclonal antibody and human framework regions and human IgG constant regions. The L-chain constant region is derived from a human <math>\kappa</math>-chain. The CH1, hinge and a part of CH2 regions of the H-chain constant regions are derived from human IgG2 (<math>\gamma</math>2-chain) and the rest of CH2 and CH3 regions are derived from human IgG4 (<math>\gamma</math>4-chain).</p> <p>Eculizumab is produced in mouse myeloma cell (NS0).</p> <p>Eculizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.145,235) composed of 2 H-chain molecules consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chain molecules consisting of 214 amino acid residues each.</p>

構造式：

#### H 鎖

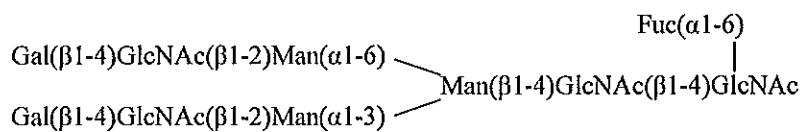
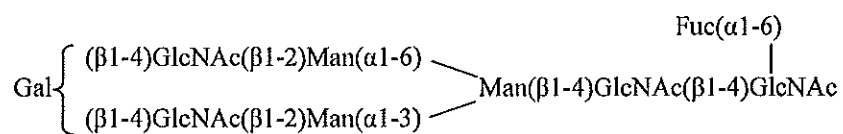
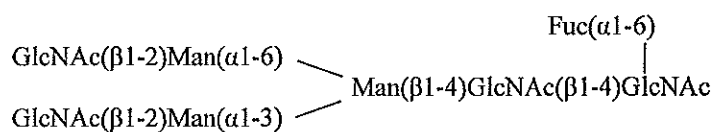
1 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
51 ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
101 FGSSPNWYFD VWGQGTLLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL  
151 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT  
201 QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD  
251 TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST  
301 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY  
351 TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD  
401 SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSSLGK

#### L 鎖

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWKYQKP GKAPKLLIYG  
51 ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ  
101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  
151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
201 LSSPVTKSFN RGEC

#### <エクリズマブ（遺伝子組換え）の全アミノ酸配列>

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸； H 鎖 N298：糖鎖結合； H 鎖 K448：部分的プロセッシング；  
H 鎖 C136 - L 鎖 C214、H 鎖 C224 - H 鎖 C224、H 鎖 C225 - H 鎖 C225、H 鎖 C228 - H 鎖 C228、H 鎖 C231 - H 鎖 C231：鎖間ジスルフィド結合（なお、鎖内ジスルフィド結合は実線で示した）； H 鎖 N31～Q35、H 鎖 E50～D66、H 鎖 Y99～V111、L 鎖 G24～N34、L 鎖 G50～D56、L 鎖 Q89～T97：マウス由来相補性決定部（CDR）



<エクリズマブ（遺伝子組換え）の主な糖鎖の推定構造>

[特記事項] 希少疾病用医薬品（「希少疾病用医薬品の指定について」〈平成 20 年 12 月 22 日 薬食審査発第 1222007 号〉）

[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 22 年 2 月 18 日

[販 売 名]        ソリリス点滴静注 300mg (ソリリス点滴静注用 300mg から変更)  
[一 般 名]        エクリズマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者 名]      アレクシオン ファーマ株式会社  
[申請年月日]      平成 21 年 3 月 31 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する有効性は示されたと判断する。一方、安全性について、本薬投与により髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇する可能性があること、また本薬投与中止時には重篤な溶血発作を発現するおそれがあることから、これらのリスクについて医師及び患者に情報提供するとともに、十分な安全対策を講じる必要があり、適正な安全管理体制のもとで使用することで、認められたベネフィットを踏まえた本剤の安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]        発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制  
[用法・用量]        通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 600mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) から 1 回 900mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。  
[承 認 条 件]        1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。

## 審査報告 (1)

平成 21 年 12 月 16 日

### I. 申請品目

〔販 売 名〕	ソリリス点滴静注用 300mg
〔一 般 名〕	エクリズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕	アレクシオン ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 3 月 31 日
〔剤形・含量〕	1 パイアル（30mL）中にエクリズマブ（遺伝子組換え）を 300mg 含有する注射剤
〔申請時効能・効果〕	発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）
〔申請時用法・用量〕	本剤は、以下のように投与する。 最初の 4 週間、600mg を 7 日ごとに 4 回点滴静注する。 その 7 日後に 5 回目は 900mg を点滴静注する。 その後は、14 日ごとに 900mg を点滴静注する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria：以下、「PNH」）は、glycosylphosphatidylinositol（以下、「GPI」）アンカーの生合成に必要な X 染色体上の phosphatidylinositol glycan-A（PIG-A）遺伝子の突然変異により、造血幹細胞のクローン集団の表面にある GPI アンカー型終末補体制御因子 CD59 が欠損することで後天的に発症する。CD59 は補体 C5 に対する C9 の結合を阻害する作用を有し、赤血球表面上の終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制しているため、CD59 が欠損した PNH 表現型の赤血球表面には細胞融解を引き起こす C5b-9 が蓄積し、血管内溶血が誘発される。PNH では反復性の溶血発作及び持続的な溶血が特徴的であり、血管内溶血によりヘモグロビン（以下、「Hb」）尿を呈し、貧血状態から疲労や運動機能の衰退が認められる。また、血管内溶血により過剰に遊離した Hb は、血小板の活性化や血液凝固系の活性化を引き起こし、血栓症を誘発すると考えられている。一方、腎臓に遊離 Hb が蓄積すると、腎炎や尿細管異常等の腎障害が認められることもある。

本邦における PNH 推計患者数は、主要研究機関における 1998 年の調査結果において約 430 人とされており（厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 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, 2000）、日米における比較調査によると、本邦における診断後の生存期間の中央値は 25.0 年であり、主な死因は、血栓症、出血、感染症及び腎不全とされている（Medicine 83: 193-207, 2004）。

PNH に対する現在の治療法は一時的な症状の緩和を目的とした対症療法のみであり、貧血症状を一時的に改善させるためには輸血が、急性溶血にはステロイドの短期投与が用いられ、血

栓症の予防と治療には抗血栓療法が行われる。根治療法としては同種造血幹細胞移植があるが、緩徐に進展する疾患であるため、移植に伴うリスクを考慮し、対象は重症患者に限られている。

エクリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト補体である C5 に対し高い親和性を示すヒト化モノクローナル抗体である。C5 の作用を阻害することで、C5b-9 による血管内溶血を抑制することが期待され、PNH 患者を対象に本薬の開発が開始された。

本薬は、2007 年 3 月に米国において承認された後、2009 年 10 月現在、米国、欧州等世界 33 カ国において、PNH を適応として承認されている。

なお、本薬については 2008 年 12 月 22 日付で「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を予定される対象疾病として希少疾病用医薬品に指定されている。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>






本薬は、マウス骨髄腫細胞株（以下、「NS0 細胞株」）から産生される 448 個のアミノ酸残基からなる重鎖（ $C_{2205}H_{3378}N_{576}O_{683}S_{19}$ ：約 49,493Da）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（ $C_{1016}H_{1583}N_{271}O_{334}S_6$ ：約 23,130Da）2 分子からなる糖タンパク質（約 145,235Da）である。分子内には 14 本のジスルフィド結合が確認されており、重鎖の  $C_H2$  領域には *N*-結合型糖鎖が結合している。

なお、本薬はマウス抗ヒト  $C5\alpha$  鎖モノクローナル抗体（monoclonal antibody：以下、「mAb」）である m5G1.1 mAb の相補性決定領域（complementarity determining region：以下、「CDR」）及びヒトフレームワーク領域からなる可変領域、並びにヒト IgG 由来の定常領域からなるヒト化抗ヒト  $C5$  モノクローナル抗体である。重鎖の定常領域のうち、 $C_H1$  領域、ヒンジ領域及び  $C_H2$  領域の一部はヒト IgG<sub>2</sub>（ $\gamma 2$  鎖）に、 $C_H2$  領域の残り及び  $C_H3$  領域はヒト IgG<sub>4</sub>（ $\gamma 4$  鎖）に、また、軽鎖の定常領域はヒト  $\kappa$  鎖に由来する。

### (1) 原薬

#### 1) 製造方法

##### ① 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

m5G1.1 mAb は、ヒト補体成分  $C5$  を免疫したマウスより調製したハイブリドーマから産生され、溶血及び  $C5\alpha$  鎖産生に対する抑制作用を指標に選択された。このハイブリドーマの cDNA からクローニングされた m5G1.1 mAb 遺伝子の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の CDR を、それぞれヒト重鎖の可変領域と  $C_H1$  領域（両者を合わせて、以下、「Fd 領域」）遺伝子断片及びヒト軽鎖遺伝子断片の CDR と置換し、重鎖 Fd 領域遺伝子断片を含む中間ベクター（以下、「」）及び軽鎖遺伝子断片を含む中間ベクター（以下、「」）が作製された。次に  から切り出した重鎖 Fd 部遺伝子断片に、ヒンジ領域、 $C_H2$  領域及び  $C_H3$  領域の遺伝子断片を連結して作成した重鎖遺伝子断片と  から切り出した軽鎖遺伝子断片を挿入し、ダブルジーンベクター（）が作製された。これから重鎖及び軽鎖遺伝子断片を切り出し、選択マーカーとしてグルタミ

ン合成酵素遺伝子を含むベクターに挿入し、遺伝子発現構成体[ ]が作製された。

[ ]をエレクトロポレーションにより NS0 細胞株に導入し、[ ]を含む有血清培地を用いて選択したクローンを無血清培地へ馴化し、種細胞株[ ]をプレシードストック[ ]として調製した。この[ ]をセルバンク調製用培地（[ ]+[ ]）で培養しマスターセルバンク（以下、「MCB」）である[ ]Mが調製され、[ ]Mからワーキングセルバンク（以下、「WCB」：working cell bank）が調製された。

## ② セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞（cells at the limit：以下、「CAL」）の特性解析及び純度試験結果を表 1 に、また、MCB、WCB、生産培養終了後細胞（end of production cells：以下、「EOP」）及び CAL の遺伝的安定性試験結果を表 2 に示した。

＜表 1 セルバンク及び CAL における特性解析及び純度試験結果＞

試験項目		結果		
		MCB [ ]M	WCB [ ]W	CAL [ ] (プロセス [ ])
細胞生存率		一定である		NT
アイソザイム解析		マウス由来		
マイコプラズマ否定試験 (培養法、DNA 染色法)		陰性		
無菌試験（細菌・真菌）		14 日後に菌の増殖は検出されない		NT
外来性ウイルス試験	<i>in vitro</i> 外来性ウイルス試験	陰性（Balb-C、HeLa、MRC-5、NS0、RK-13、Vero 細胞株）	陰性（MRC-5、NS0、Vero 細胞株）	陰性（MRC-5、NIH/3T3、Vero 細胞株）
	<i>in vitro</i> ウシウイルス試験	陰性（BT、MA104 細胞株）	陰性（BT、Vero 細胞株）	NT
	<i>in vivo</i> 不顕性ウイルス試験 (授乳マウス、マウス成獣、モルモット、発育鶏卵に接種)	陰性	NT	陰性
	マウス抗体産生試験*	陰性	NT	陰性
	定量的 PCR	陰性（ウシポリオーマウイルス、ウシ及びブタサーコウイルス、MVM）	NT	陰性（MVM）
レトロウイルス試験	透過電子顕微鏡 検査	切片観察	A 型及び C 型レトロウイルス様粒子を認めた	NT
		ネガティブ染色	NT	NT
	ミンク S <sup>+</sup> L <sup>-</sup> フォーカス形成試験	直接法：27ffu/mL 長期法：融合増殖果	NT	陰性
	<i>in vitro</i> XC プラーク形成試験	陰性	NT	陰性
	<i>in vitro</i> 感染性 X MuLV 試験	陰性	NT	陰性
	逆転写酵素活性 (Mg <sup>2+</sup> 及び Mn <sup>2+</sup> 依存性)	陰性	NT	陰性
	共培養試験 (MRC-5、LEX98 細胞株)	陰性	NT	陰性

NT：No Tested

Balb-C：BALB/c マウス胎仔細胞株、BT：ウシ鼻甲介細胞株、HeLa：ヒト子宮癌細胞株、MA104：アカゲザル胎児腎細胞株、MRC-5：ヒト肺二倍体細胞株、MVM（minute virus of mice）：マウス微小ウイルス、NIH/3T3：マウス線維芽細胞株、RK-13：ウサギ腎細胞株、Vero：アフリカミドリザル腎細胞株、X MuLV（xenotropic murine leukemia virus）：異種指向性マウス白血病ウイルス

\*リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウス肺炎ウイルス、マウス微小ウイルス、センダイウイルス、エクトメリア、マウスロタウイルス、レオウイルス 3 型、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウスアデノウイルス、ポリオーマウイルス、ハンタウイルス、マウス胸腺ウイルス、マウス唾液腺ウイルス、Kウイルス及び乳酸脱水素酵素ウイルス

＜表 2 セルバンク、EOP 及び CAL における遺伝的安定性試験結果＞

試験項目 (試験方法)	結果				
	MCB	WCB	EOP		CAL
	■ M	■ W	■ (プロセス)	■ (プロセス)	■ (プロセス)
遺伝子発現構成体の挿入部位 (サザンプロット法)	想定される バンドを検出	MCB のバンドパターンと一致			
コピー数/細胞 (サザンプロット法)	重鎖 ■ 軽鎖 ■	■	■	■	■
重鎖及び軽鎖の mRNA (ノーザンプロット法)	想定される バンドを検出	NT		MCB のバンドパターン と一致	
cDNA 配列	遺伝子発現構成体の 塩基配列と一致	NT		遺伝子発現構成体の 塩基配列と一致	

NT : No Tested

MCB 及び WCB は ■ 施設において-100℃で保管され、■ 年間安定であることが確認されている。また、■ 年毎に細胞生存率及び細胞増殖能を評価することにより有効期間の延長の可否が評価される。

WCB の更新は残量を考慮して、現行のセルバンクの作製方法に準じて調製され、新たに調製された WCB に対し適格性試験（特性解析〈細胞生存率、アイソザイム解析〉、純度試験〈無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験（MRC-5、NIH/3T3、Vero 細胞株））が実施される。

なお、MCB を更新する予定はないと説明されている。

### ③ 製造工程

本薬の製造工程及び管理項目は以下のとおりである。

製造工程	管理項目
<b>ステップ 1</b> 細胞融解及び接種細胞調製 細胞融解：WCB アンプル ■ 本 培地：■ 装置：■ mL、■ mL フラスコ (■ rpm) 種培養 1 装置：■ mL、■ mL ローラーボトル (■ rpm) 種培養 2～5 装置：■ mL スピナーフラスコ (■ rpm) 種培養 6	融解時：細胞 ■ ステップ 1 培養後：■ 細胞 ■、細胞 ■、細胞 ■、 バイオバーデン ステップ 2a 接種時：pH、バイオバーデン、■
<b>ステップ 2a</b> 拡大培養 装置：■ L バイオリアクター 培地：■	ステップ 2b 培養中：pH、バイオバーデン、■ ステップ 2b 培養後：細胞 ■
<b>ステップ 2b</b> 拡大培養 装置：■ L バイオリアクター 培地：■	ステップ 2c 培養中：pH、バイオバーデン、■ ■：マイコプラズマ否定試験、MVM <sup>1)</sup> 否定試験 (定量的PCR)、 <i>in vitro</i> 外来性ウイルス試験 (MRC-5、 NIH/3T3、Vero 細胞株)
<b>ステップ 2c</b> 生産培養 装置：■ L バイオリアクター 培地：■	ハーベスト上清液が ■ L に達した時点：バイオバーデン 濃縮後：バイオバーデン
<b>ステップ 3</b> ハーベスト及び濃縮 装置：遠心分離機、デプス膜 (■ μm) ■ L 容器、限外ろ過膜 (■ kDa)	ろ過後：バイオバーデン 保存後：バイオバーデン
<b>ステップ 4</b> 緩衝液交換 装置：デプス膜 (■ μm)、親水性ろ過 膜 (■ μm)	添加時：pH、バイオバーデン 初回サイクル後：■
<b>ステップ 5</b> アフィニティークロマトグラフィー 装置：■ <sup>1)</sup> プロテイン A ■ カラム	処理中：pH 処理後：ステップ ■、pH、バイ オバーデン、エンドトキシン
<b>ステップ 6</b> ウィルス不活化 装置：貯蔵容器 条件：pH ■、■ 分	保存前：バイオバーデン、エンドトキシン

ステップ 7	濃縮/緩衝液交換 装置：限外ろ過膜 (kDa)	濃縮前：pH、電気伝導率 透析後：pH、電気伝導率 濃度調整前：タンパク質濃度 濃度調整後：バイオバーデン、エンドトキシン 保存前：タンパク質濃度、pH、電気伝導率 添加時：pH、電気伝導率、バイオバーデン、エンドトキシン 非吸着分画：pH、電気伝導率、バイオバーデン、エンドトキシン ろ過後：フィルター完全性試験、バイオバーデン、エンドトキシン
ステップ 8	イオン交換クロマトグラフィー(非吸着) 装置：カラム 回収：非吸着分画	
ステップ 9	ウイルス除去 装置：(nm) 圧力：(psig) (bar)	
ステップ 10	イオン交換クロマトグラフィー(結合・溶出) 装置：カラム 回収：溶出分画	添加前の溶出液：pH、電気伝導率、エンドトキシン 添加時：バイオバーデン、エンドトキシン 溶出液：バイオバーデン、エンドトキシン、ブーリング基準(単量体含量) 濃縮前：pH、電気伝導率 濃縮後：タンパク質濃度 透過前：pH、電気伝導率 透過後：タンパク質濃度、バイオバーデン 濃度調整前：タンパク質濃度 ポリソルベート 80 添加後：タンパク質濃度 ろ過後：フィルター完全性試験、バイオバーデン
ステップ 11	原薬調製 (濃縮/緩衝液交換、ポリソルベート 80 添加) 装置：限外ろ過膜 (kDa)	
ステップ 12a	最終ろ過滅菌及び充てん 装置：親水性ろ過膜 (μm) 付 LLDPE <sup>a)</sup> 製バッグ	
ステップ 12b	保管 条件：2~8℃	

：ステップ 1~12

<sup>a)</sup> MVM (minute virus of mice) : マウス微小ウイルス

<sup>b)</sup> 超低密度ポリエチレン

原薬の製造工程に関するプロセスバリデーションが、実生産スケールで実施され、上記の管理項目に加えて、以下の点について確認されている。

培養工程では細胞増殖プロファイル（細胞数、生存率、倍加速度、  
等）、生成物の収量及びその品質特性（SDS-PAGE（CBB 染色）及び等電点電気泳動（isoelectric focusing：以下、「IEF」））が、ハーベスト工程では工程処理時間、生成物の収率及びその収量が確認されている。

精製工程では各工程で生成物の収率が、各クロマトグラフィー及びウイルス除去工程では単量体含量が、各クロマトグラフィー工程では還元・非還元 SDS-PAGE 及び IEF が確認されている。また、製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物の除去状況について評価がなされ、アフィニティークロマトグラフィーでは宿主細胞由来タンパク質（host cell protein：以下、「HCP」）、宿主細胞由来 DNA、ウシ血清アルブミン（以下、「BSA」）、消泡剤 及び 及びコレステロールが、イオン交換クロマトグラフィー（非吸着）では凝集体（二量体）、HCP、宿主細胞由来 DNA、BSA 及びプロテイン A が、イオン交換クロマトグラフィー（結合・溶出）では凝集体が低減され、不純物が一定値以下に管理できることが確認されている。さらに、ウイルス除去膜及び最終ろ過滅菌膜の再ろ過について、それぞれ 分の 1 及び 分の 1 スケールで検討がなされ、原薬 1 ロットにつきそれぞれ 回に限り再ろ過が可能であり、実際に再ろ過が行われた場合には、生成物の品質への影響及びろ過膜の完全性を確認することとされている。各カラムの最大再使用回数についても検討がなされ、実生産スケールで  
：以下、「」）プロテイン A

カラムは 回、 カラム（非吸着）は 回、 カラム（結合・溶出）は 回まで、一貫した精製能力を有することが確認されている。また、限外ろ過膜の最大再使用回数についても検討され、ワーストケースとされたステップ 7 の 分の 1 スケールで 回まで恒常的に使用できることが確認され、ステップ 7 及び 11 の限外ろ過膜の最大再使用回数は 回と設定されている。各工程中間体の保存条件は、安定性試験及び無菌試験の結果に基づき、表 3 のとおり設定された。

＜表 3 各製造中間体の保存条件＞

製造中間体	容器	最大許容保持時間	
		℃	℃
ステップ4終了後 ろ過液	ステンレス容器	日間	時間 <sup>a)</sup>
ステップ6終了後 処理液	LDPE製バッグ (ろ過滅菌後)	日間	日間
ステップ7終了後 ろ過液			
ステップ8終了後 カラム非吸着分画	ステンレス容器	時間	時間
	LDPE製バッグ (ろ過滅菌後)	日間	日間
ステップ9終了後 ろ過液	ステンレス容器	時間	時間
	LDPE製バッグ (ろ過滅菌後)	日間	日間
ステップ10工程内 カラム添加液	ステンレス容器	-	時間
ステップ10 終了後 カラム溶出液	ステンレス容器	時間	時間
ステップ10 終了後 カラム溶出液	LDPE製バッグ (ろ過滅菌後)		
ステップ11 終了後 原薬調製液	ステンレス容器	時間	時間

a) 保存温度は 25°C

#### ④ 外来性感染性物質の安全性評価

i) 非ウイルス感染物質

原薬の製造工程には、生物由来原材料として、MCB 調製時及び現行の WCB の保存時の培地成分として、ニュージーランド産ウシ胎仔血清、並びにセルバンク調製用及び細胞培養用の培地成分として米国産 BSA 及びオーストラリア又はニュージーランド産ヒツジコレステロールが使用されている。これらは健康な動物に由来し、供給元及び製造元において感染性物質により汚染されていないことが確認されているほか、生物由来原料基準に適合していない BSA については、「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日 薬食審査発第 0801001 号）に従い、安全性を確保する目安を満たすことが確認されている。なお、BSA の原産国切替えに係る承認事項一部変更承認申請は、平成 23 年第 4 四半期までに行う予定とされている。

## ii) 外来性ウイルス等

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が実施され、マイコプラズマ、細菌、感染性レトロウイルス及び外来性ウイルスの混入が認められないことが確認されている。培養工程では、未精製バルクのマイコプラズマ試験、MVM 否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、精製工程では工程毎にエンドトキシン及びバイオーバーデンが評価され、さらに、製剤化工程では無菌試験が行われており、本薬の製造工程は感染性物質について管理されている。各精製工程のウイルスクリアランス能を表 4 に示した。

＜表 4 ウイルスクリアランス試験結果＞

精製工程	ウイルススクリアランス指数 (Log <sub>10</sub> )				
	X MuLV	HSV	BAV	POL	MVM
アフィニティークロマトグラフィー	■ <sup>a), b)</sup>	■ <sup>b), c)</sup>	■ <sup>c), d)</sup>	■ <sup>c)</sup>	■
ウイルス不活化 (pH ■, ■ 分)	■ <sup>c)</sup>	■ <sup>c)</sup>	■	■	■
■イオン交換クロマトグラフィー (非吸着)	■ <sup>c), d)</sup>	■ <sup>b), d)</sup>	■	■	■
ウイルス除去 (孔径 ■ nm)	■ <sup>c)</sup>	■ <sup>d)</sup>	■ <sup>c)</sup>	■	■ <sup>c)</sup>
総ウイルススクリアランス指数	≥16.98 <sup>e)</sup>	≥16.33 <sup>e)</sup>	≥7.66 <sup>e)</sup>	3.91	4.59

NR : No Reduction, NT : No Tested

BAV (bovine adeno virus) : ウシアデノウイルス、HSV (herpes simplex virus) : 単純ヘルペスウイルス、MVM (minute virus of mice) : マウス微小ウイルス、POL (poliovirus) : ポリオウイルス、X MuLV (xenotropic murine leukemia virus) : 異種指向性マウス白血病ウイルス

a) 定量的PCR

b) 溶出されるウイルスの溶出緩衝液 (pH ■) による不活化が確認されていないため、総ウイルススクリアランス指数に加算されない

c) 50%組織培養感染量：TCID<sub>50</sub>

d) 再使用樹脂のスクリアランス値

e) 各スクリアランス値の積算

## ⑤ 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の実生産製法（プロセス E）を構築する過程で製造方法が 4 回変更された（それぞれプロセス A～D）。PNH 患者を対象とした主たる臨床試験である海外第Ⅲ相臨床試験（C04-001〈TRIUMPH〉）、海外第Ⅲ相臨床試験（C04-002〈SHEPHERD〉）及びこれらの継続試験（E05-001）ではプロセス D 及び E で製造した治験薬が、国内臨床試験（C07-001）及びその継続試験（E07-001）ではプロセス E で製造した治験薬が使用された。

MCB を調製するための種細胞株は、プロセス B より、■ から起源が同じで発現効率の高い ■ へと変更された。また、開発初期の培養スケールは ■ L であったが、プロセス B では ■ L 又は ■ L、プロセス C 及び D では ■ L、プロセス E では ■ L に変更されている。精製工程では、プロセス C より、アフィニティークロマトグラフィー工程に用いられる黄色ブドウ球菌由来プロテイン A が、生物由来原材料を使用せず製造された ■ プロテイン A（遺伝子組換え）に、ウイルス不活化工程の pH ■ 処理時間が ■ ～ ■ 分から ■ ～ ■ 分に変更された。また、プロセス C の原薬のうち 1 ロットで認められた凝集体の増加を恒常的に抑えるために、プロセス D では ■ イオン交換クロマトグラフィー工程が設定され、さらに工程の最適化を行った結果プロセス E では ■ イオン交換クロマトグラフィー工程に変更された。プロセス E より、ウイルス除去工程のろ過膜の孔径が ■ nm から ■ nm に変更された。

異なるプロセスで製造された原薬の同等性/同質性は、変更後のプロセスの原薬とその直前のプロセスの標準物質を用いた規格試験及び特性解析結果を比較することにより、確認されている。

## 2) 構造・組成

特性解析として、以下の試験が行われた。

### ① 一次構造

#### i) アミノ酸組成

加水分解後、各アミノ酸を定量したところ、cDNA 配列に基づく理論値と一致した。

## ii) N末端及びC末端アミノ酸配列

- ・ エドマン分解により、重鎖及び軽鎖のN末端アミノ酸配列に不均一性は確認されなかった。なお、重鎖のN末端は、ピログルタミン酸により修飾されていた。
- ・ ナノスプレーイオン化-タンデム質量分析により、軽鎖C末端アミノ酸残基に不均一性は確認されなかったが、重鎖C末端アミノ酸残基として、Gly<sup>487</sup>及びLys<sup>488</sup>がそれぞれ■%及び■%確認された。

## iii) ペプチドマップ

- ・ 還元アルキル化及びトリプシン消化ペプチドの逆相クロマトグラフィー-エレクトロスプレーイオン化-質量分析（以下、「RP HPLC-ESI-MS」）の結果は、cDNA から想定されるアミノ酸配列と一致した。
- ・ 糖鎖が、重鎖CH<sub>2</sub>領域のAsn<sup>298</sup>に確認された。なお、トリプシン消化ペプチドT21（重鎖アミノ酸残基番号 294～302）のアグリコシル化は確認されなかった。
- ・ 脱アミド化が、T22（重鎖アミノ酸残基番号 303～318）及び T32（重鎖アミノ酸残基番号 372～393）に、それぞれ約■%及び■%確認された。

## iv) 糖組成・糖鎖構造

- ・ 単糖組成分析により、4種の単糖（フコース、マンノース、ガラクトース（以下、「Gal」）及びN-アセチルグルコサミン（以下、「GlcNAc」）、それぞれ約■nmol/mg）が確認され、N-アセチルガラクトサミンが検出されなかったことから、本薬にはO-結合型糖鎖が存在しないことが示唆されている。また、シアル酸分析により、N-グリコリルノイラミン酸（以下、「Neu5Gc」）が約■mmol/mol確認され、N-アセチルノイラミン酸は微量検出されたが定量限界（■mmol/mol以下）であった。なお、糖含量は本薬の質量の約■%を占めている。
- ・ マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型-質量分析（以下、「MALDI-TOF-MS」）又は蛍光標識したN-結合型糖鎖の陰イオン交換クロマトグラフィーにより、主に非還元末端に0、1及び2個のGal末端を持つフコシル化パイアンテナ型N-結合型糖鎖（G0F、G1F及びG2F、合計■～■%）が検出され、僅かに末端GlcNAc欠損型糖鎖（G0F-GN）及び高マンノース型糖鎖（Man5）が確認された。さらに、Galα1-3Galを含むαGal結合型糖鎖が■～■%確認された（糖サイズプロファイル）。また、中性オリゴ糖鎖及びシアル酸含有オリゴ糖鎖がそれぞれ■～■%及び■～■%確認された（糖電荷プロファイル）。

## ② 物理的・化学的性質

### i) 分子量

MALDI-TOF-MS 及び ESI-TOF-MS により、理論分子量 147,870Da に一致することが確認された。

## ii) 電気泳動パターン

- IEF により、pI ■■■～■■■ の範囲に、■ 本のメインバンド及び■■ 本のマイナーバンドが確認された。
- SDS-PAGE (CBB 染色) により、還元条件では 2 本のメインバンド (重鎖及び軽鎖) 及び定量限界 (染色強度 ■%) 以下の ■ 本のマイナーバンド (■ 本の軽鎖を欠損した分子 (以下、「■ 本の軽鎖欠損体」) 及び ■ 本の軽鎖と ■ 本の重鎖を欠損した分子 (以下、「■ 体」) ) が、非還元条件では 1 本のメインバンド (単量体、■%以上)、■ 本のマイナーバンド (■ 本の軽鎖欠損体及び ■ 本の軽鎖欠損体、それぞれ ■%及び ■% 以下) 及び定量限界以下の ■ 本のバンド (■ 体及び ■ 種類の軽鎖断片) が確認された。

## iii) 液体クロマトグラフィーパターン

- サイズ排除クロマトグラフィー (以下、「GE HPLC」) により、メインピーク (単量体、■%以上) 及び高分子量側に凝集体と推定されるマイナーピーク (■%以下) が確認された。LC-ESI-TOF-MS により、単量体及び凝集体の分子量は、それぞれ本薬及び二量体の理論分子量と一致した。凝集体の力価 (以下、「C5 結合測定」) は約 ■% であった。また、凝集体の溶血性は ■■ µg/mL で ■%、■■ µg/mL で ■% であり、単量体 (それぞれ ■%、■%) と比べて低かった。
- 弱酸性 陽イオン交換クロマトグラフィーにより、1 つのメインピーク及びそのメインピークから分離できないブロードピーク (酸性領域に ■ つ及び塩基性領域に ■ つ) が確認された。
- 逆相クロマトグラフィーにより単一のメインピークが、還元及びアルキル化処理した場合には、■ つのメインピーク (重鎖及び軽鎖) 及び ■ つのマイナーピークが確認された。
- 疎水性相互作用クロマトグラフィーにより、単一のメインピークが確認された。

## iv) 高次構造

- エルマン法により、本薬中の遊離スルフヒドリル基は定量限界 (10 µM) 以下であることが確認された。
- 非還元アルキル化及びトリプシン消化ペプチドの RP HPLC-ESI-MS により、全 36 Cys 残基のうち 28 残基 (14 カ所) による重鎖内、軽鎖内及び重鎖-軽鎖間のジスルフィド結合 (重鎖 Cys<sup>22</sup>-重鎖 Cys<sup>96</sup>、重鎖 Cys<sup>136</sup>-軽鎖 Cys<sup>214</sup>、重鎖 Cys<sup>149</sup>-重鎖 Cys<sup>205</sup>、重鎖 Cys<sup>262</sup>-重鎖 Cys<sup>322</sup>、重鎖 Cys<sup>368</sup>-重鎖 Cys<sup>426</sup>、軽鎖 Cys<sup>23</sup>-軽鎖 Cys<sup>88</sup> 及び軽鎖 Cys<sup>134</sup>-軽鎖 Cys<sup>194</sup>) が確認されている。
- 近紫外及び遠紫外円偏光二色性分光法 (以下、「CD」) により、吸収極大 ■■ nm 及び吸収極小 ■■ nm で、β シート構造を約 ■% 含む、抗体に特徴的なスペクトルが確認された。

### ③ 生物学的性質

- ・ 表面プラズモン共鳴による検討の結果、ヒトC5 に対する本薬の結合能（解離定数）、結合速度定数及び解離速度定数は、 $^{\circ}\text{C}$ でそれぞれ約  $\text{pM}$ 、約  $\times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$  及び約  $\times 10^{-5} \text{s}^{-1}$  であり  $^{\circ}\text{C}$ でそれぞれ約  $\text{pM}$ 、約  $\times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$  及び約  $\times 10^{-4} \text{s}^{-1}$  であった。
- ・ ヒト血清に含まれる補体成分を用いた溶血性試験により、ニワトリ赤血球の溶血は本薬  $\mu\text{g/mL}$  で  $\%$  を超えるものの、 $\mu\text{g/mL}$  で  $\%$  未満となり、 $\mu\text{g/mL}$  でほぼ完全に抑制された。
- ・ 本薬の重鎖の骨格はIgG<sub>2</sub>-IgG<sub>4</sub>であることから、補体依存性細胞傷害活性及び抗体依存性細胞傷害活性は示さないと考えられている。
- ・  $\text{mAb}$  によるエピトープマッピング（ $\text{}$  を  $\text{}$  又は  $\text{}$  した  $\text{}$ 、並びに  $\text{}$  と  $\text{}$  の様々な領域との  $\text{}$  及びその  $\text{}$  を用いた  $\text{}$  及び  $\text{}$ ）により、ヒト C5 $\alpha$  鎖の  $\text{}$  末端の  $\text{}$  領域がエピトープとして認識されることが示唆された。

### 3) 目的物質関連物質

重鎖の N 末端ピログルタミル化体及び C 末端リジン欠損体、脱アミド体、オリゴ糖変化体並びに電荷変化体が確認されている。

### 4) 不純物

#### ① 製造工程由来不純物

細胞培養工程の培地成分である  $\text{}$ 、 $\text{}$  及びコレステロールは、アフィニティークロマトグラフィー工程後に、定量限界（それぞれ  $\text{ppm}$ 、 $\mu\text{g/mL}$  及び  $\text{ng/mL}$ ）未満まで除去されることが確認されている。また、プロテイン A、BSA、HCP 及び宿主細胞由来 DNA は、精製工程内で低減されており（それぞれ  $\text{ng/mg}$ 、 $\text{ng/mg}$ 、 $\text{ng/mg}$  及び  $\text{pg/mg}$  未満）、原薬の規格及び試験方法の純度試験として規定されている。

#### ② 目的物質由来不純物

還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）のマイナーバンドとして検出される欠損体が恒常的に確認されている（「2）構造・組成 ② 物理的・化学的性質 ii）電気泳動パターン」を参照）。原薬及び製剤の有効期間に増加する不純物として、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）及び GE HPLC により凝集体、並びに IEF により酸性領域に変異体が確認されている。

### 5) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（ペプチドマップ、糖サイズプロファイル及び IEF）、浸透圧、pH、純度試験（プロテイン A、BSA、HCP 及び宿主細胞由来 DNA）、ポリソルベート 80、生菌数試験、エンドトキシン、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、GE HPLC、溶血性、C5 結合測定及びタンパク質濃度が設定されている。

#### 6) 原薬の安定性

■mL LDPE 製バッグで保存した実生産スケールのもとの原薬を用いて長期保存試験（2～8℃、24 ヶ月、3 ロット）及び加速試験（■～■℃、■ ヶ月、3 ロット及び■～■℃、■ ヶ月、1 ロット）が実施され、性状（外観）、ペプチドマップ、IEF、浸透圧、pH、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、GE HPLC、無菌試験、エンドトキシン、溶血性、C5 結合測定及びタンパク質濃度が評価された。長期保存試験では、GE HPLC では単量体が■～■%低下したのに伴い凝集体が増加したものの、その他の項目には 24 ヶ月目まで顕著な変化は認められなかった。加速試験では、IEF では試験開始時に■～■%含まれていた酸性領域のバンドが■～■%に増加し、GE HPLC では単量体が■～■%減少したのに伴い凝集体が増加し、還元 SDS-PAGE（CBB 染色）では重鎖と軽鎖が■%程度減少した。なお、苛酷試験は、原薬と製剤の処方剤が同一であるため、製剤で行われた。

以上より、原薬の有効期間は、2～8℃、遮光で黒色LDPE製バッグに保存するとき、18ヵ月とされた。

## (2) 製劑

### 1) 製劑設計

本薬の製剤は1 ガラスバイアル 30mL あたり有効成分であるエクリズマブ(遺伝子組換え)を 300mg 含有する注射剤であり、等張化剤として塩化ナトリウム 263.1mg、緩衝剤としてリン酸二水素ナトリウム一水和物 13.8mg 及びリン酸水素二ナトリウム七水和物 53.4mg、安定剤としてポリソルベート 80 6.6mg 及び溶剤として注射用水適量が添加されている。なお、薬液は 1.7mL 過量充てんされている。

## 2) 製劑化工程

添加剤を含む原薬を攪拌（混合工程）後、親水性ろ過膜（ $\text{0.2 }\mu\text{m}$ ）で無菌ろ過し、これを無色ガラスバイアルに充てんした後、シリコン処理ブチルゴム栓で打栓し、ポリプロピレンフリップオフキャップ付きアルミニウム製シールを被せ巻き締め（無菌ろ過・充てん・施栓工程）、包装し（包装工程）、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で一次保存される（保管工程）。室温に戻したバイアルは、ラベル表示及び二次包装した後  $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保管される（包装・保管工程）。なお、無菌ろ過・充てん・施栓、保管、包装・保管工程が重要工程とされており、工程内管理試験として、混合工程では生菌数試験が、無菌ろ過工程ではフィルター完全性試験及び無菌試験が、充てん工程では充てん質量が、包装工程では外観検査が、包装・保管工程では外観検査が設定されている。また、出荷時には、IEF 及び溶血性が実施される。なお、 $\text{0.2 }\mu\text{m}$  から  $\text{0.45 }\mu\text{m}$  までは  $\text{0.2 }\mu\text{m}$ （以下、「 $\text{0.2 }\mu\text{m}$ 」）又は  $\text{0.45 }\mu\text{m}$ （以下、「 $\text{0.45 }\mu\text{m}$ 」）で、 $\text{0.45 }\mu\text{m}$  は  $\text{0.45 }\mu\text{m}$  で行われる。

製剤の開発段階において、容量が■mL から、■mL 及び ■mL を経て、30mL に変更されたが、処方の変更はない。

### 3) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、GE HPLC、エンドトキシン、無菌試験、採取容量、不溶性微粒子、不溶性異物、C5 結合測定及びタンパク質濃度が設定されている。

### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験の概要を表 5 に示した。

＜表 5 製剤の安定性試験の概要＞

安定性試験項目	試験項目	試験結果	
		試験結果	試験結果
長期保存試験 2～8℃ 36 ヶ月 遮光 正立及び倒立	性状（外観）、pH、浸透圧、ペプチドマップ、IEF、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、GE HPLC、無菌試験、エンドトキシン、不溶性微粒子、C5 結合測定、タンパク質濃度	3 ロット IEF では試験開始時に 〇～〇% 含まれていた酸性領域のバンドが 〇～〇% まで増加し、GE HPLC では単量体が 〇～〇% 減少したのに伴い凝集体が増加したものの、その他の項目には 36 ヶ月目まで顕著な変化は認められなかった。	3 ロット 3 ヶ月目まで安定である。36 ヶ月まで試験が継続される。
加速試験 1 20～25℃ 12 ヶ月 遮光 倒立	性状（外観）、pH、浸透圧、ペプチドマップ、IEF、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、GE HPLC、C5 結合測定、エンドトキシン、タンパク質濃度	3 ロット IEF では試験開始時に 〇～〇% 含まれていたメインバンドが 〇～〇% まで減少すると共に新規バンドが検出され、GE HPLC では単量体が 〇～〇% 減少したのに伴い凝集体が増加し、非還元 SDS-PAGE では凝集体が増加すると共に新規バンドが検出され、還元 SDS-PAGE では重鎖及び軽鎖が 〇～〇% 程度減少したのに伴い低分子と高分子バンドが増加した。	---
加速試験 2 23～27℃ 12 ヶ月 遮光 倒立	性状（外観）、pH、浸透圧、IEF、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、GE HPLC、溶血性 <sup>②</sup> 、C5 結合測定、エンドトキシン、タンパク質濃度	1 ロット 〇 ヶ月目まで安定である。〇 ヶ月まで試験が継続される。	3 ロット 〇 ヶ月目に IEF でバンドの範囲から僅かに広がったが、その他の項目に変化は認められない。〇 ヶ月まで試験が継続される。
苛酷試験 <sup>①</sup> ① 強制分解 低 pH、高 pH、酸化、脱アミド化、高温保存 ② 極端な温度 ・高温 〇 時間：〇～〇℃、〇～〇℃ ・低温 日間：〇～〇℃ ③ 温度サイクル 回 〇～〇℃ 日間 その後 〇～〇℃ 日間 〇～〇℃ 日間 その後 〇～〇℃ 日間 〇～〇℃ 日間 その後 〇～〇℃ 時間 ④ 光安定性 光照射条件 〇 W・h、〇 W・h/m <sup>2</sup> 成り行き温度 ⑤ 振動 2～8℃	①～⑥： 性状（外観）、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、IEF、GE HPLC ④（遮光のみ）： pH、浸透圧、不溶性微粒子 ①及び④（遮光のみ） ペプチドマップ、溶血性 ①、③～⑥： C5 結合測定 ③～⑥： タンパク質濃度	① pH 〇：分解。 pH 〇：日間安定。 酸化：分解。 脱アミド化：分解。 40℃：〇 時間安定。 ② 対照物質と同等。 ③ 対照物質と同等。 ④ 光曝露により、GE HPLC で単量体の減少、非還元 SDS-PAGE で単量体の減少、及び IEF でメインバンドの減少と新規のマイナーバンドが認められた。遮光条件では、対照物質と同等。 ⑤ 対照物質と同等。	—

<sup>①</sup> DSM では実施されない

<sup>②</sup> ①は正立、その他は倒立

上記の試験に加え、事前に行われた標準物質の保存条件の探索試験において凍結保存（〇℃、〇℃）した場合に、冷蔵保存（2～8℃）と比較して、GE HPLC で単量体が減少したことから、長期間の凍結による製剤の品質への影響を考慮して、製剤の有効期間は、2～8℃、遮光で保存するとき 30 ヶ月とされた。

また、本薬を各静脈注射用溶液（日局生理食塩水、日局ブドウ糖注射液〈5%〉又は日局リンゲル液）で最終濃度 5mg/mL に希釈後、2～8℃又は 20～25℃で 72 時間まで保存したときの安定性が評価され、性状（外観）、IEF、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、GE HPLC、溶血性及び C5 結合測定に顕著な変化は認められなかった。

### (3) 標準物質

現行の標準物質である [ ] 及び [ ] は、本薬の製造方法（プロセス E）に準じて製造した原薬（ロット番号 [ ] 及び [ ]）であり、2～8℃で保存される。標準物質は原薬の規格試験項目の判定基準を満たす他、品質評価試験（IEF、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、GE HPLC、溶血性、C5 結合測定及びタンパク質濃度）及び特性解析（単糖組成分析、シアル酸分析、糖電荷プロファイル、分子量〈MALDI-TOF-MS、ESI-MS〉、N 末端アミノ酸配列及び CD）を実施する。

標準物質の暫定有効期間は [ ] 年間であり、保存期間中の安定性は [ ] 年毎に品質評価試験項目を確認することにより、有効期間の延長の可否が評価される。

標準物質の更新は有効期間及び残量を考慮して、更新時点の原薬の製造方法に準じて調製され、標準物質の品質評価試験及び特性解析が実施される。

### <審査の概略>

#### (1) ジスルフィド結合の不均一性の評価に関して

機構は、本薬の重鎖の骨格は IgG<sub>2</sub>-IgG<sub>4</sub> であり、他の IgG サブクラスと比較して、Cys 残基のジスルフィド結合パターンに複数の組合せが想定されるにも拘らず、重鎖間のヒンジ領域に存在する 8 残基（Cys<sup>224</sup>-Cys<sup>224</sup>、Cys<sup>225</sup>-Cys<sup>225</sup>、Cys<sup>228</sup>-Cys<sup>228</sup>、Cys<sup>231</sup>-Cys<sup>231</sup>）による重鎖間の結合が検出されていないことから、本品のジスルフィド結合パターンについて十分に解析されているか、また、その恒常性が管理されているかを示すよう申請者に求めた。

申請者は、追加の試験を行い、ESI-Q-TOF-MS により、9 種のヒンジ領域を含むペプチドを同定し、検出されたペプチドから想定される 3 種のジスルフィド結合変化体の構造を示した。また、当該変化体は恒常的に存在していると考えられるものの、定量的に管理することは技術的に困難であると回答した。

機構は、定量的な管理が困難であることは理解できるものの、当該変化体の不均一性を管理することの必要性について、当該変化体の本薬の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性を踏まえて、申請者の考えを示すよう照会中である。

#### (2) 免疫原性のある糖鎖の管理について

機構は、本薬には免疫原性を有する Neu5Gc 及び αGal（Galα1-3Gal を含む）を持つフコシル化パイアンテナ型 N-結合型糖鎖が結合していることから、糖鎖構造及びその不均一性が本薬の安全性へ与える影響について説明するよう申請者に求めた。また、安全性確保の観点から、Neu5Gc 含量を規格として設定する必要性について、及び αGal 含量の規格値の妥当性について説明するよう照会中である。

#### (3) C5 結合測定試験法について

機構は、C5 結合測定試験法の変更の経緯について、また、本法の原理は精度の高い酵素免疫測定法（以下、「ELISA 法」）であるにもかかわらず、実測値にバラツキが認められたこ

とについて説明するとともに、規格値の妥当性を示すよう求め、申請者は以下のように回答した。

旧試験法では、C5 タンパク質と結合した本薬を、ビオチン標識したプロテインLにより検出していたが、当該試薬を含む検出試薬及び検出装置が製造中止となったため、新試験法として、HRP (horseradish peroxidase) 標識マウス 抗ヒト IgG<sub>4</sub> 抗体により検出する方法に変更した。試験法の変更により、新試験法の実測値は旧試験法と比較して■%程度低下しているものの、バリデーションにより新試験法が頑健性の高い試験法であることを確認しており、新試験法で測定された内標準、並びに臨床試験用製剤及び市販用製剤の実測値は、旧試験法の実測値と同様に 800,000～1,200,000BU/mgの範囲であった。なお 新試験法への変更は、2009 年 4 月にEMEAで、6 月にFDAで承認されている。

機構は、投与実績のある臨床試験用製剤及び市販用製剤の新試験法で測定された実測値を踏まえて、規格値の妥当性を説明するよう照会中である。

#### (4) 製剤の規格について

##### 1) 不溶性異物検査の設定について

機構は、製剤の規格及び試験方法として、日本薬局方 注射剤 不溶性異物検査の設定を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、これまで不溶性異物が確認されたことはないものの、不溶性異物検査を規格及び試験方法に設定すると回答した。

機構は、回答を了承した。

##### 2) IEF 及び溶血性の設定について

米国及び欧州で製剤の規格試験に設定されている IEF 及び溶血性を、本邦では規格及び試験方法に設定しないことについて、機構は、本邦で実施しない理由及び製剤の出荷時に実施される当該試験結果を以て、製剤の品質を担保できると考えた根拠を説明するよう照会中である。

#### 3. 非臨床に関する資料

##### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 効力を裏付ける試験

補体系の活性化経路には 3 経路存在するが、いずれの経路においてもC3 からC3aとC3bが生成される。C3bはC5 を開裂させ、C5aとC5bが生成される。C5aはアナフィラトキシン活性及び白血球の走化性活性を有し、肥満細胞の脱顆粒、血管透過性の亢進、平滑筋の収縮等を誘発する。また、C5bはC6～C9 と複合体C5b-9 を形成し、C5b-9 は細胞溶解作用を有する。

本薬はC5 の抗体であることから、溶血作用\*及びC5a生成作用を測定することにより、各C5 抗体の効力が評価されている。

1) 本薬の作成経緯について (4.2.1.1.1～4.2.1.1.3 : 試験番号 GTR49、GTR56 及び GTR52)

ヒトC5 (以下、「hC5」) に対するマウスの各種mAbがスクリーニングされ、溶血に対する抑制作用 (■ $\mu\text{g/mL}$ で完全に阻害) 及びC5a産生抑制作用 (■ $\mu\text{g/mL}$ で完全に阻害) が認められたm5G1.1 mAbが選択された。m5G1.1 mAbのhC5 に対する $K_D$ 値は 29.5pmol/Lであった。

また、ヒトに対する免疫原性を低下させる目的で、ヒト抗体に m5G1.1 mAb の CDR を組み込んだ抗体 (以下、「h5G1.1」) を作成し、作成された抗体の Fab 領域 (以下、「h5G1.1 Fab (CDR)」) を用いて、m5G1.1 mAb の hC5 結合に対する競合能が比較された。m5G1.1 mAb の hC5 結合に対して、m5G1.1 mAb の Fab 領域及び h5G1.1 Fab (CDR) は、■ $\text{ng/mL}$ ～■ $\mu\text{g/mL}$  において同様の競合能が認められたことから、申請者は、hC5 との結合能にフレームワーク領域のヒト化の影響は認められないと説明している。

また、更なるヒト化のために、h5G1.1 Fab (CDR) にヒト $\kappa$ 軽鎖定常領域を組み込み、さらに、補体活性化作用がなくエフェクター細胞におけるFc- $\gamma$ 受容体結合能を有さないことが報告されているハイブリッド型ヒトIgG<sub>2</sub>-IgG<sub>4</sub>重鎖定常領域も組み込んだ抗体 (h5G1.1 G2/G4 mAb : 本薬) が作成された。

2) 本薬の C5 阻害作用 (4.2.1.1.4 及び 4.2.1.1.6 : 試験番号 GTR84 及び BP 26FR)

本薬、h5G1.1 G4 mAb<sup>†</sup>及びm5G1.1 mAbにより、抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリの赤血球のヒト血清による溶血が抑制され (それぞれ、100 $\mu\text{g/mL}$ 、■ $\mu\text{g/mL}$ 及び ■ $\mu\text{g/mL}$ でほぼ完全に阻害)、申請者は、重鎖定常領域の違いはC5 阻害作用に影響しないことが示唆されたと説明している。

また、他の試験において、本薬は、抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリの赤血球のヒト血清による溶血を 25 $\mu\text{g/mL}$  でほぼ完全に阻害したが、アカゲサル、ヒヒ、チンパンジー、カニクイザル、ブタ、ウサギ、ラット及びモルモット血清による溶血に対しては、100 $\mu\text{g/mL}$ によっても溶血抑制作用は認められなかった。

3) 本薬の hC5 に対する親和性 (4.2.1.1.5 : 試験番号 GTR109)

本薬のhC5 に対する $K_D$ 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 46 $\pm$ 1.6pmol/L (25 $^{\circ}\text{C}$ ) 又は 120 $\pm$ 5.5pmol/L (37 $^{\circ}\text{C}$ ) であった。

4) hC5 のエピトープマッピング (4.2.1.1.7 : 試験番号 GTR55)

m5G1.1 mAb を用いて hC5 のエピトープマッピングが実施され、822～826 位 (DVFLE)、879～883 位 (KSSKC) 及び 930～933 位 (VPEG) のアミノ酸配列が、クラスター型エピトープとして認識されることが示唆された。

\* 抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリの赤血球をヒト血清に加え、ニワトリ赤血球の溶血を生じさせた

† h5G1.1 Fab (CDR) にヒト $\kappa$ 軽鎖定常領域及びヒトIgG<sub>4</sub>重鎖定常領域を組み込んだ抗体

## (2) 副次的薬理試験

### 1) ヒト組織交差反応性 (4.2.1.2.1 : 試験番号 PAI-IM1184)

ヒト正常組織凍結切片を用いて、本薬 (5 及び 30 $\mu$ g/mL) の組織交差反応性が免疫染色により検討され、様々な組織の平滑筋、横紋筋、筋上皮細胞、筋線維芽細胞、腎尿細管上皮細胞、細網細胞及び血小板等に本薬に対する染色が認められた。申請者は、① C5 の発現は血管平滑筋細胞及び心筋に認められていること (Microbiol Immunol 43: 585-593, 1999; Circ Res 83: 860-869, 1998)、② C5 は分泌タンパク質であり、細胞表面には発現しないこと (Annu Rev Immunol 13: 277-305, 1995)、③ アセトンによる固定及び凍結切片作製の過程で細胞内部が露出するため、細胞内の C5 が染色された可能性が高いことから、ヒトの各組織と本薬の交差反応性を示したとは考えられないと考察した。

## (3) 安全性薬理試験

本薬は hC5 への選択性が高く、種特異性が認められるとして、安全性薬理試験は実施されていない。

## <審査の概略>

### (1) PNH に対する本薬の有効性について

PNH は造血幹細胞の GPI アンカー型終末補体制御因子である CD59 が欠損することにより発症するが、CD59 は補体 C5 に対する C9 の結合を阻害する作用を有し、赤血球表面上の終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制しているため、CD59 が欠損した PNH 表現型の赤血球表面には細胞融解を引き起こす C5b-9 が蓄積し、溶血が誘発される。

本薬は hC5 と結合することにより C5 の開裂を阻害し、C5b-9 の生成を抑制することで、C5b-9 による溶血を抑制することが期待されている。

今回提出された非臨床薬理試験では *in vivo* 試験による溶血抑制効果は確認されていないが、PNH のモデル動物は存在しないこと、また、本薬は hC5 の抗体として創製され、ヒト以外の動物の血清による溶血を抑制せず他種の C5 を抑制しないことが示唆されたことから、非臨床 *in vivo* 試験において本薬の有効性を確認できなかったことはやむを得ないと考ええる。一方、本薬を用いた *in vitro* 試験において、本薬が hC5 と結合すること、ヒト血清の溶血を抑制することが認められたため、本薬が C5 の開裂を阻害し、C5b-9 の生成を抑制することで溶血を抑制することは推測可能と考える。

ただし、多くの *in vitro* 試験において、試験回数は 1 回であり、試験の再現性を確認するため、複数回の試験成績を基に説明する必要があると考ええる。

### (2) 本薬の交差反応性について

機構は、本薬が各種ヒト組織と交差反応性を示さないとした申請者の考察について、以下のように考える。

C5 は分泌型タンパクであり、細胞表面には発現しないことが報告されていること、分泌タンパクの除去が十分行われたことが説明されていることから、認められた染色は細胞内部

の C5 と本薬が結合したことによるものであることは推測の一つとして理解可能であるが、ヒト組織交差反応性試験が細胞内部を露出させる方法により実施されているため、本薬に対する染色が認められた組織において、本薬が組織の細胞表面と細胞内部のいずれと結合しているか区別することが困難であると考ええる。組織の細胞表面と本薬が交差反応性を示すのであれば、生体機能に何らかの影響が現れる可能性があると考えられるが、臨床試験（C04-001〈TRIUMPH〉）において、プラセボ群と比較して高い発現頻度で認められた有害事象は、頭痛以外に特段認められていない。なお、本薬により頭痛が起こる機序は、本薬の溶血抑制作用により遊離 Hb が低下し、遊離 Hb により捕捉される一酸化窒素（NO）が減少したために、増加した遊離 NO の作用で血管が拡張し頭痛が発現したと、申請者は考察しているが、発現機序は明確にされていないため、本薬の交差反応性が関与している可能性は完全には否定できない。

また、本薬の C5 以外の補体やサイトカインとの交差反応性に関する知見について申請者に確認したところ、C5 以外の補体やサイトカインとの交差反応性を検討した試験は実施していないとのことであった。機構は、本薬が C5 以外の補体やサイトカインと交差反応性を示すのであれば、免疫機能へ影響する可能性があるが、臨床試験（C04-001〈TRIUMPH〉）において、感染症に関連した有害事象の発現頻度の著しい上昇は認められていないため、本薬の C5 以外の補体やサイトカインとの交差反応性により、臨床的に直ちに問題となる事象が生じる可能性は現在までに示唆されていないと考える。

### (3) 安全性薬理試験について

機構は、本薬を用いた安全性薬理試験が実施されていないため、毒性試験成績、臨床試験成績等に基づき、本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸器系への影響を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

マウス C5 の抗体である BB5.1 mAb を用いて実施したマウス 26 週間静脈投与毒性試験では、溶血作用の抑制が認められた用量で、中樞神経系、心血管系及び呼吸器系に対する所見は認められなかった（「(iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。また、実施した臨床試験においては、頭痛を除いて、中樞神経系、心血管系及び呼吸器系等に関連する有害事象はほとんど認められていない。したがって、本薬は、中樞神経系、心血管系及び呼吸器系へ大きな影響を及ぼさないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は hC5 に対する抗体として開発されており、また、他種の C5 と交差反応性を示さないこと、本薬は CDR 以外ヒト化されていることから、安全性薬理試験による評価が困難であることは理解可能であると考ええる。一方、マウス C5 抗体である BB5.1 mAb によるマウス 26 週間反復投与毒性試験成績から、溶血作用の抑制が認められた用量で中樞神経系、心血管系及び呼吸器系に対する本薬の作用が認められなかったため、非臨床試験成績からは、C5 を抑制することによる中樞神経系、心血管系及び呼吸器系への影響は認められないと考える。

なお、臨床試験における安全性については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (5) 安全性について」の項参照。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本薬はhC5 に特異的に結合するため、C5 欠損マウスにhC5 を補充することにより構築したモデルマウス、また、本薬の代わりに、本薬と同一のアミノ酸配列を有するが、重鎖定常領域にはヒトIgG<sub>4</sub>重鎖定常領域を有するIgG<sub>4</sub>変異体（以下、「h5G1.1 G4 mAb」）を用いて、本薬の血清中濃度推移及び溶血作用<sup>†</sup>が検討された。

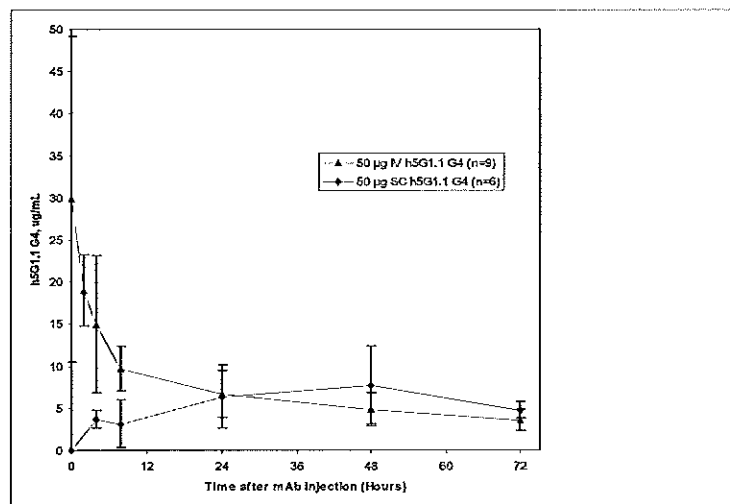
なお、hC5 及び h5G1.1 G4 mAb の測定には ELISA 法が用いられた。

### (1) 吸収

#### 1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1 : 試験番号 GTR-0104.00 及び GTR-0104.01)

雌性マウスにh5G1.1 G4 mAbを 5、17、50、100 及び 150 $\mu$ g、陰性対照として抗体である 2A2 HuG4<sup>‡</sup>を 190 $\mu$ g、又は溶媒（リン酸緩衝液 0.2mL）を単回静脈内又は皮下投与した時の溶血作用に対する抑制効果が投与 48 時間まで検討された。h5G1.1 G4 mAb 50～150 $\mu$ gの静脈内投与により、投与 2 分後から 48 時間後まで溶血抑制作用が認められ、また、50 $\mu$ g皮下投与時も同様に溶血抑制作用が認められたが、作用は 24 時間後から発現した。

また、雌性マウスに h5G1.1 G4 mAb を 50 $\mu$ g 及び 2A2 HuG4 を 60 $\mu$ g 単回静脈内又は皮下投与した時の血清中 h5G1.1 G4 mAb 濃度推移及び 2A2 HuG4 濃度推移が検討された。h5G1.1 G4 mAb を 50 $\mu$ g 単回静脈内又は皮下投与時の血清中 h5G1.1 G4 mAb 濃度推移を図 1 に示した。



<図 1 h5G1.1 G4 mAb 単回投与時の h5G1.1 G4 mAb の血清中濃度推移>

<sup>†</sup> 抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリの赤血球をマウス血清に加え、ニワトリ赤血球の溶血を生じさせた

<sup>‡</sup> h5G1.1 G4 mAb と同様の重鎖定常領域を持つが、hC5 を認識しない抗体

## (2) 分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用

本薬及び h5G1.1 G4 mAb は血中に分泌される可溶性タンパク質である hC5 に結合し、マウス C5 とは結合しないことから、分布（臓器・組織分布、タンパク結合能、胎盤通過性等）、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用に関する検討は実施されていない。

また、一般的に IgG 抗体は胎盤を通過して母動物から胎児へ移行すること、また抗体は乳汁中へ移行すると考えられるため、本薬も胎児及び乳汁中へ移行すると、申請者は考察している。

### <審査の概略>

#### (1) 非臨床薬物動態試験について

機構は、以下のように考える。

本薬は hC5 に対する抗体として開発されており、また、他種の C5 と交差反応性を示さないこと、本薬は CDR 以外ヒト化されていることから、本薬の非臨床薬物動態を検討できなかったことはやむを得ないと考える。また、マウスで検討された h5G1.1 G4 mAb の濃度推移については、C5 欠損マウスに hC5 を補充して構成したモデルマウスでの検討であること、また、本薬の代わりに用いた h5G1.1 G4 mAb は重鎖定常領域の構造が本薬と異なることから、ヒトにおける本薬の薬物動態を推測することは困難であり、参考程度の情報と考える。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本薬は hC5 に特異的に結合するため、検討されたヒト以外の動物の血清による溶血抑制作用は認められなかったことから（「(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 2) 本薬の C5 阻害作用」の項参照）、本薬による非臨床毒性試験は実施されていない。しかし、本薬の代わりにマウス抗マウス C5 モノクローナル抗体である BB5.1 mAb を用いて、C5 阻害による組織毒性及び生殖機能への長期投与の影響を検討する目的で、マウスによる 26 週間反復投与試験及び生殖発生毒性試験が実施された。BB5.1 mAb は、IgG<sub>1</sub> アイソタイプの全長型モノクローナル抗体であり、アミノ酸配列は本薬と異なるが、マウスの C5 に特異的に結合し、C5b-9 活性及び C5a 活性を *in vitro* 及び *in vivo* で阻害することが公表論文（J Clin Invest 115: 1590-1600, 2005、等）により報告されている。

BB5.1 mAb の血清中濃度については、血清中補体活性の溶血測定系（(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 2) 本薬の C5 阻害作用」の項参照）を用いて各評価時点における溶血率が評価され、対照群と比較して溶血率が減少した場合に曝露されたと定性的に判断された。

#### (1) 単回投与毒性試験

単回投与試験は実施されていない。

## (2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-2 : 試験番号 6709-108 及び 6709-109)

雌性マウスに对照 (20mM Tris 緩衝生理食塩水を週 3 回)、BB5.1 mAb 30mg/kg が週 1~3 回 (30、60 及び 90mg/kg/週) 4 週間反復静脈内投与されたが、毒性所見は認められなかった。また、溶血率は、对照で 92~94%、週 1 回 (30mg/kg/週) で 3~34%、週 2 回 (60mg/kg/週) で 1~13%、週 3 回 (90mg/kg/週) で 0~15% であり、週 2 回 (60 mg/kg/週) と週 3 回 (90 mg/kg/週) は同程度であったため、以降の毒性試験では、最高用量が 60 mg/kg/週とされた。

雌性及び雄性マウスに对照 (20mM Tris 緩衝生理食塩水を週 2 回)、BB5.1 mAb 30mg/kg が週 1 回又は 2 回 (30 及び 60mg/kg/週) 26 週間反復静脈内投与された (对照及び 60mg/kg/週で 4 週の回復期間が設定された)。60mg/kg/週で 5 匹 (雄 3 匹及び雌 2 匹) の死亡が認められたが、死亡原因は不明であり、对照でも 4 匹 (雄 3 匹及び雌 1 匹) の死亡が認められており、毒性学的に意義のある変化は認められなかったことから、無毒性量は 60mg/kg/週と判断された。

溶血率 (平均値) は、对照で 68.3~86.6% (投与前及び休薬 4 週後含む)、30mg/kg/週で 13.3~18.8% (投与期間)、60mg/kg/週で 3.9~21.0% (投与期間)、雌で 41.7% 及び雄で 67.5% (休薬 4 週後) であり、性差は特に認められなかった。

## (3) 遺伝毒性試験及びがん原性試験

本薬は hC5 に特異的であり、細胞増殖活性又は成長因子様活性は認められず、また、本薬の製造工程から遺伝毒性を有する物質が生じる可能性は低いと考えられたことから、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施されていない。

## (4) 生殖発生毒性試験

本薬及び BB5.1 mAb による胎盤通過性に関する試験は実施されていないが、BB5.1 mAb は IgG<sub>1</sub> 抗体であることから、胎盤を通過する可能性があると推測される。

### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1 : 試験番号 6709-104)

雄性マウスに交配前 4 週間から剖検前日又は 2 日前まで、雌性マウスに交配前 2 週から妊娠 7 日まで、对照 (20mM Tris 緩衝生理食塩水を週 2 回)、BB5.1 mAb 30mg/kg が週 1 回及び 2 回 (30 及び 60mg/kg/週) 反復静脈内投与された。雄で体重増加抑制、摂餌量減少、前立腺重量低下が用量と相関して認められたが、交尾率、精子運動率、精巣上体中の精子数等に異常は認められなかった。雌の一般状態、生殖能について異常は認められなかった。無毒性量は親動物の一般毒性、生殖毒性及び胚・胎児の発生毒性について、いずれも 60mg/kg/週と判断された。

溶血率 (平均値±標準偏差) は、对照の雄で 90.2±11.9% (4 週目) 及び 100.0±0.0% (10 週目)、雌で 98.4±3.0% (妊娠 12 日目)、30mg/kg/週の雄で 24.6±16.5% (4 週目) 及び 27.2±14.6% (10 週目)、雌で 50.6±46.0% (妊娠 12 日目)、並びに、60mg/kg/週の雄で 7.0±6.2% (4 週目) 及び 16.2±10.1% (10 週目)、雌で 50.6±29.5% (妊娠 12 日目) であった。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.1 : 試験番号 6709-105)

妊娠マウスに对照 (20mM Tris 緩衝生理食塩水を週 2 回)、BB5.1 mAb 30 mg/kg が週 1 回又は 2 回 (30 又は 60mg/kg/週) 妊娠 6~15 日に反復静脈内投与された。母動物の所見に異常はみられなかった。胎児について、30mg/kg/週で後肢回転及び口蓋裂がそれぞれ 1 例に認められたが、60mg/kg/週で認められなかったことから、BB5.1 mAb の影響ではないと判断された。60mg/kg/週の胎児で臍帯ヘルニアが 1 匹、片側網膜形成異常 (網膜皺襞 : a severe fold or multiple folds of the retina) が 2 匹 (2 腹児) 認められ、BB5.1 mAb の影響による所見と判断された。

マウスの胎児の臍帯ヘルニア及び網膜皺襞については外部コンサルタントによる評価が実施され、試験実施施設及び調査機関である Research Triangle Institute international による報告 (RTI project No. 08412.007) ではこれらの所見の発生が認められていないが、組織標本作製過程により胎児の網膜が皺状になる事例があること (Toxicol Appl Pharmacol 35: 347-354, 1976)、並びに通常、先天異常による網膜形成異常の場合、両側性に発生すると考えられるが、本試験では片側のみの発生であり、その他眼球の異常、出血等が認められないことから、アーチファクトの可能性がある、と申請者は説明した。臍帯ヘルニアの発生については BB5.1 mAb の影響か否かは不明と判断された。

無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖毒性については 60mg/kg/週、胎児の発生毒性については、60mg/kg/週で臍帯ヘルニアが認められたことから、30mg/kg/週と判断された。

溶血率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) (妊娠 18 日目) は、対照は 78.0 $\pm$ 43.8%、30mg/kg/週で 52.6 $\pm$ 49.0% 及び 60mg/kg/週で 62.4 $\pm$ 37.8% であった。

## 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1 : 試験番号 6709-107)

妊娠マウスに对照 (20mM Tris 緩衝生理食塩水を週 2 回)、BB5.1 mAb 30mg/kg が週 1 回及び 2 回 (30 及び 60mg/kg/週) 妊娠 6 日~授乳 18 日に反復静脈内投与された。母動物及び出生児の所見に異常は認められず、母動物の一般毒性及び生殖能、F<sub>1</sub> 出生児の無毒性量はともに 60mg/kg/週と判断された。

溶血率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) (授乳 14 日目) は、対照は 95.6 $\pm$ 7.0%、30mg/kg/週で 80.6 $\pm$ 20.5%、60mg/kg/週で 83.6 $\pm$ 16.6% であった。

以上の 1) ~3) の生殖発生毒性試験における妊娠及び授乳マウスの溶血率 (30mg/kg/週で 50.6~80.6%、60mg/kg/週で 50.6~83.6% (平均値)) が 26 週間反復投与毒性試験における非妊娠の雌性マウスの溶血率 (30mg/kg/週で 13.3~14.5% 及び 60mg/kg/週で 3.9~4.6%) と比較して高かったことについて、申請者は、補体量や抗体による補体阻害能が妊娠及び授乳状態により変化した可能性がある、と推察したが、原因は不明である。

## (5) 局所刺激性

本薬及び他の抗 C5 抗体を用いた局所刺激性試験は実施されていない。しかし、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において、BB5.1 mAb 及び溶媒に関連した投与局所への刺激性

は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 網膜形成異常について

機構は、胚・胎児発生に関する試験で認められた網膜形成異常について、以下のように考える。

試験実施者が網膜皺襞を BB5.1 mAb の影響による催奇形性と評価したことに対し、申請者は、主に発生事例のバックグラウンドデータ及びアーチファクトの事例に基づく推察から、BB5.1 mAb の影響ではないと説明しているが、網膜の病理組織所見の検討、正常胎児の母動物と網膜皺襞の胎児の母動物での溶血阻害率の比較、眼組織での受容体分布等の当該試験のデータに基づく検討がなされていない。したがって、BB5.1 mAb の影響ではないとする申請者の根拠は薄弱であり、臍帯ヘルニアと同様に BB5.1 mAb の影響か否かは不明と考える。

なお、臍帯ヘルニア及び網膜皺襞は高用量群（60mg/kg/週）のみの発生であり、その発生頻度は、臍帯ヘルニアが 0.4%（1/230 匹）、網膜皺襞が 1.7%（2/114 匹）であることに加え、2 匹で認められた網膜皺襞は片眼でのみ発生していたこと、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（6709-107）において BB5.1 mAb 投与群の出生児（388 匹）の一般状態及び剖検所見に異常はみられていないこと、さらに臨床試験及び海外の製造販売後調査における妊婦の本薬投与例において、出生児に眼への影響はみられていないこと（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（8）小児、妊婦及び授乳婦への使用について 2）妊婦及び授乳婦に対する使用について」の項参照）を踏まえると、当該所見について情報提供を行うことは必要であるが、これ以上の検討の必要性は低いと判断する。

### (2) 本薬以外の C5 抗体を用いた毒性試験について

機構は、申請時に提出された資料において、本薬以外の C5 抗体を用いて毒性試験が実施されたことについて、以下のように考える。

本薬の代わりに用いられた C5 抗体である BB5.1 mAb は、可変領域及び定常領域のいずれのアミノ酸配列も本薬と類似していないが、マウスの C5 と特異的に結合し、マウスの溶血作用を阻害することが報告されている（J Clin Invest 115: 1590-1600, 2005、等）。BB5.1 mAb による毒性試験は、C5 抑制作用による平均溶血率の低下が認められている用量での長期投与及び生殖発生への影響を確認した試験であり、その結果、毒性所見は認められなかった。したがって、C5 を阻害することにより長期投与による毒性や生殖発生に関連する毒性が発現する可能性は低いと考えられるが、本薬による毒性試験は実施されていないことから、本薬による C5 阻害作用以外の影響については不明である。

しかし、本薬は他の動物種の C5 に対する交差反応性を示さないため、本薬を用いた毒性試験による評価は困難であることから、BB5.1 mAb を用いた毒性試験を評価することでやむを得ないと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験には、総て市販予定製剤が用いられた。

また、ヒト血清中の本薬濃度、soluble C5b-9 (以下、「sC5b-9」) 濃度及びヒト抗ヒト抗体 (human anti-human antibody : 以下、「HAHA」) の測定には、ELISA 法及び電気化学発光免疫測定法が用いられた。

なお、生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

##### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

###### <提出された資料の概略>

###### (1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験に関する資料は提出されていない。

###### (2) 国内第Ⅱ相臨床試験 (5.3.4.2.6 及び 5.3.5.2.6 : 試験番号 C07-001 <20 年 月~20 年 月>)

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 国内第Ⅱ相臨床試験 (C07-001)」の項参照。

薬物動態について、本薬投与 2 週後及び 12 週後における血清中トラフ濃度 (平均値±標準誤差) は  $90.5 \pm 6.25 \mu\text{g/mL}$  及び  $116.5 \pm 10.93 \mu\text{g/mL}$  であった。また、母集団薬物動態解析 (以下、「PPK」) による 1-コンパートメントモデルにおける推定薬物動態パラメータを表 6 に示した。

<表 6 1-コンパートメントモデルにおける推定薬物動態パラメータ>

CL (L/h)	$V_d$ (L)	$K_{el}$ (1/h)	$t_{1/2}$ (h)
$0.0173 \pm 0.00633$	$6.09 \pm 1.417$	$0.00288 \pm 0.000928$	$265.6 \pm 83.9$

平均値±標準偏差、n=26

薬力学的作用について、溶血活性が 20%以下\*\*の患者の割合は投与 1 週後で 62.1% (18/29 例)、投与 8 週後及び投与 12 週後で 93.1% (27/29 例) に達した。また、薬力学的作用 (溶血活性) について、累積 Weibull 関数における推定薬力学的パラメータを表 7 に示した。

<表 7 累積 Weibull 関数における推定薬力学的パラメータ>

$E_0$ (%)	$E_{diff}$ (%)	$C_{diff}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	sf
$100.2 \pm 34.54$	$96.7 \pm 33.34$	$36.5 \pm 18.05$	2.61

平均値±標準偏差、n=27

$E_0$ : 薬剤がない状態での溶血活性、 $E_{diff}$ : 理論上の最大抑制効果、

$C_{diff}$ :  $1/e$  (36.8%) の効果がみられる本薬濃度、sf: PK/PD の相関関係の傾き

###### (3) 海外第Ⅰ相臨床試験 (5.3.5.2.1 : 試験番号 C02-001 <2002 年 5 月~2003 年 1 月> ; N Engl J Med 350: 552-558, 2004)

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概

\*\* 健康成人の血清を 100 サンプル以上用いて溶血活性を測定した結果、得られた溶血活性の「平均値-3×標準偏差」が 20% 以上であったことから、溶血活性 20%以下で血清中の終末補体活性が完全に阻害されるとの考えに基づき、カットオフ値が設定された

略> (3) 海外第 I 相臨床試験 (C02-001)」の項参照。

薬物動態について、血清中トラフ濃度(平均値±標準偏差)は投与 10 週後で  $108.1 \pm 55.33 \mu\text{g/mL}$ 、12 週後で  $70.2 \pm 20.13 \mu\text{g/mL}$  であり、最大血清中濃度は投与 4 週後で  $259.12 \pm 51.47 \mu\text{g/mL}$ 、投与 10 週後で  $201.09 \pm 96.28 \mu\text{g/mL}$  であったため、申請者は投与 12 週後までに血清中濃度は定常状態に達していないと説明している。

薬力学的作用について、投与 3 週後～投与 12 週後まで溶血活性が 20%以下に維持された患者の割合は 90.9% (10/11 例) であった。

(4) 海外第 I 相臨床試験 (5.3.5.2.2: 試験番号 E02-001 <2002 年 8 月～2003 年 12 月> ; Blood 106: 2559-2565, 2005)

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (4) 海外第 I 相臨床試験 (E02-001)」の項参照。

薬物動態について、血清中トラフ濃度(平均値±標準偏差)はベースライン(投与開始から 12 週後)で  $81.8 \pm 48.54 \mu\text{g/mL}$ 、投与 28 週後(投与開始から 40 週後)で  $166.9 \pm 102.1 \mu\text{g/mL}$  及び投与 52 週後(投与開始から 64 週後)で  $112.4 \pm 46.88 \mu\text{g/mL}$  であった。

薬力学的作用について、投与 52 週後までにおいて総ての患者でいずれの測定時点においても溶血活性は 20%以下であった。

(5) 海外第 II 相臨床試験 (5.3.5.2.3: 試験番号 X03-001 及び X03-001A <2003 年 8 月～2005 年 12 月> ; Haematologica 90: ECR40, 2005)

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (5) 海外第 II 相臨床試験 (X03-001 及び X03-001A)」の項参照。

薬物動態について、血清中トラフ濃度(平均値±標準偏差)はベースライン(投与開始から 64 週後)で  $106.8 \pm 47.62 \mu\text{g/mL}$  及び投与 50 週(投与開始から 114 週後)で  $80.5 \pm 37.26 \mu\text{g/mL}$  であった。

薬力学的作用について、投与 4、42 及び 50 週目で溶血活性が 20%を上回る患者が各 1 例ずつ認められたが、それ以外の患者ではいずれの測定時点においても溶血活性は 20%以下であった。

(6) 海外第 III 相臨床試験 (5.3.5.1.1: 試験番号 C04-001 (以下、「TRIUMPH」) <2004 年 8 月～2005 年 12 月> ; Br J Haematol 142: 263-272, 2008; N Engl J Med 355: 1233-1243, 2006)

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (6) 海外第 III 相臨床試験 (C04-001)」の項参照。

薬物動態について、本薬群及びプラセボ群の血清中トラフ濃度(平均値±標準誤差)は、投与 4 週後で  $113.5 \pm 8.70 \mu\text{g/mL}$  及び  $10.1 \pm 0.08 \mu\text{g/mL}$ 、投与 26 週後で  $101.8 \pm 10.8 \mu\text{g/mL}$  及び  $10.1 \pm 0.09 \mu\text{g/mL}$  であった。

薬力学的作用について、投与 4 週後及び 26 週後に溶血活性が 20%以下であった患者の割合は、それぞれ 100.0% (42/42 例) 及び 97.6% (41/42 例) であった。

- (7) 海外第Ⅲ相臨床試験 (5.3.4.2.5 及び 5.3.5.2.4 : 試験番号 C04-002 (以下、「SHEPHERD」)  
 <2004 年 12 月～2006 年 10 月> ; Blood 111: 1840-1847, 2008; Br J Haematol 142: 263-272,  
 2008)

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (7) 海外第Ⅲ相臨床試験 (C04-002)」の項参照。

薬物動態について、血清中トラフ濃度(平均値±標準誤差)は投与4週後で104.5±5.08µg/mL、52週後で110.3±8.92µg/mLであった。また、PPK解析による1-コンパートメントモデルにおける推定薬物動態パラメータを表8に示した。

<表8 1-コンパートメントモデルにおける推定薬物動態パラメータ>

CL (mL/h/kg)	V <sub>d</sub> (mL/kg)	K <sub>el</sub> (1/h)	t <sub>1/2</sub> (h)
0.3349±0.13401	113.93±28.719	0.003077±0.0013682	261.07±90.795

平均値±標準偏差、n=97

薬力学的作用について、投与4週後及び52週後に溶血活性が20%以下であった患者の割合は95.8% (91/95 例) 及び84.9% (79/93 例) であった。また、薬力学的作用(溶血活性)について、Hill係数を含むE<sub>max</sub>モデルにおける推定薬力学的パラメータを表9に示した。申請者は、Hill係数が非常に大きいことから、本薬は低濃度でC5を抑制することが示唆されたと考察している。

<表9 Hill係数を含むE<sub>max</sub>モデルにおける推定薬力学的パラメータ>

E <sub>0</sub> (%)	E <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (µg/mL)	Hill 係数
90.14±4.418	88.14±4.583	31.509±7.8152	7.2521±2.82334

平均値±標準偏差、n=97

E<sub>0</sub>: 薬剤がない状態での溶血活性、E<sub>max</sub>: 理論上の最大抑制効果

EC<sub>50</sub>: E<sub>max</sub>の50%の効果がみられる本薬濃度

- (8) 海外第Ⅲ相臨床試験 (5.3.4.2.4 及び 5.3.5.2.5 : 試験番号 E05-001 <2005 年 5 月～2006 年 3 月 (中間報告)>)

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (8) 海外第Ⅲ相臨床試験 (E05-001)」の項参照。

薬物動態について、PPK解析による1-コンパートメントモデルにおける推定薬物動態パラメータを表10に示した。

<表10 1-コンパートメントモデルにおける推定薬物動態パラメータ>

CL (mL/h/kg)	V <sub>d</sub> (mL/kg)	K <sub>el</sub> (1/h)	t <sub>1/2</sub> (h)
0.329 (39.0%)	113.0 (23.7%)	0.0030 (41.4%)	263 (34.2%)

平均値 (CV%)、n=141

薬力学的作用(溶血活性)について、累積 Weibull 関数における推定薬力学的パラメータを表11に示した。

<表11 累積 Weibull 関数における推定薬力学的パラメータ>

E <sub>0</sub> (%)	E <sub>diff</sub> (%)	C <sub>diff</sub> (µg/mL)	sf
93.8 (9.35%)	91.0 (9.56%)	30.6 (27.2%)	2.61 (43.5%)

平均値 (CV%)、n=141

E<sub>0</sub>: 薬剤がない状態での溶血活性、E<sub>diff</sub>: 理論上の最大抑制効果

C<sub>diff</sub>: 1/e (36.8%) の効果がみられる本薬濃度、sf: PK/PDの相関関係の傾き

## <審査の概略>

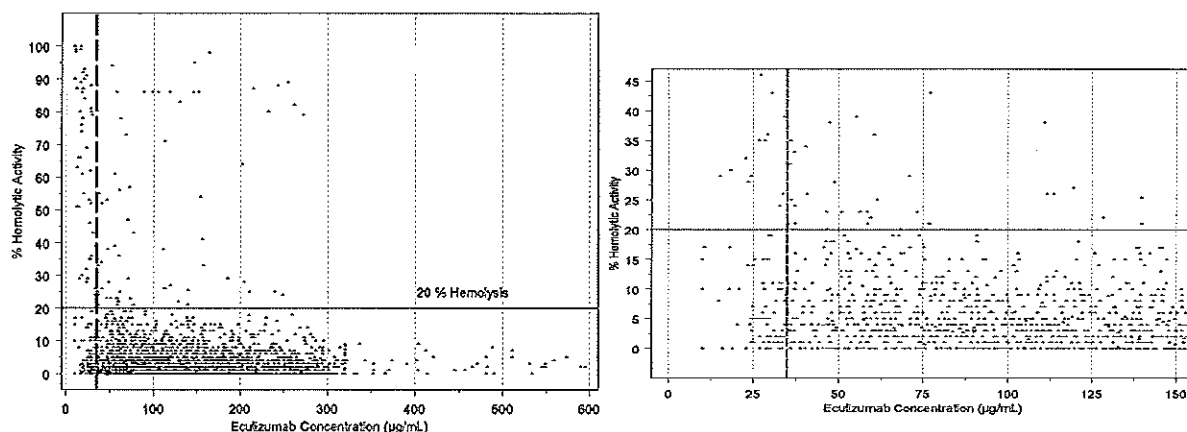
### (1) 血清中本薬濃度と溶血作用との関連について

申請者は、本薬の血清中濃度が 35 $\mu\text{g/mL}$  以上である場合に有効であると説明しているが、その濃度の推定根拠について、以下のように説明した。

特発性膜性糸球体症患者を対象とした臨床試験 (C99-004) において、本薬濃度が 35 $\mu\text{g/mL}$  未満になると溶血活性が高くなる傾向が認められ、また、C99-004 試験より以前に実施された総ての臨床試験で得られた血液サンプルにおいて、本薬濃度が 35 $\mu\text{g/mL}$  以上の場合に 90% 以上で C5 が抑制されていたこと (溶血作用において評価された) が示された (Investigator's Brochure, Eculizumab, Version 11, 28 July 2005 (Alexion Pharmaceuticals Inc. 社内資料))。

一方、健康成人 7 例における血清中 C5 濃度は 99~134 $\mu\text{g/mL}$  であり、C3 又は C5 異常を伴う疾患を有する患者 21 例における血清中 C5 濃度は 86~122 $\mu\text{g/mL}$  であったこと (J Clin Invest 59: 704-715, 1977)、本薬は C5 と結合することで C5a 及び C5b への開裂を阻害し、終末補体活性を抑制すること、理論的には本薬 1 分子あたり 2 分子の C5 と結合することを考慮すると、本薬 35 $\mu\text{g/mL}$  (約 236nM、分子量 約 148kDa) によってヒト血清中 C5 95 $\mu\text{g/mL}$  (約 500nM、分子量 約 196kDa) と結合すると考えられるため、本薬の血清中濃度として「35 $\mu\text{g/mL}$ 」を有効性モニタリングの指標と考えた。

なお、PNH 患者を対象とした臨床試験 (C02-001、TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001) における血清中濃度と溶血活性の検討においても、血清中トラフ濃度が 35 $\mu\text{g/mL}$  以上であれば、大部分の患者において溶血活性が 20%以下に抑制されることが示されている (図 2 参照)。



<図 2 PNH 患者における本薬の血清中濃度と溶血活性との関連性 (左図：全プロット、右図：拡大図)>

機構は、以下のように考える。

本薬の血清中濃度と溶血活性との関連性について、図 2 に示すとおり、血清中濃度が 35 $\mu\text{g/mL}$  以上であれば、溶血活性が 20%未満となる割合が 89.8% (1,886/2,101 サンプル) と多数を占めているものの、一方で血清中濃度が 35 $\mu\text{g/mL}$  以上であっても溶血活性が 20%以上の患者も 4.1% (87/2,101 サンプル) に認められているため、本薬の血清中濃度が「35 $\mu\text{g/mL}$ 」以上であっても、必ずしも総ての患者で十分な溶血抑制作用が得られるわけではないと考え

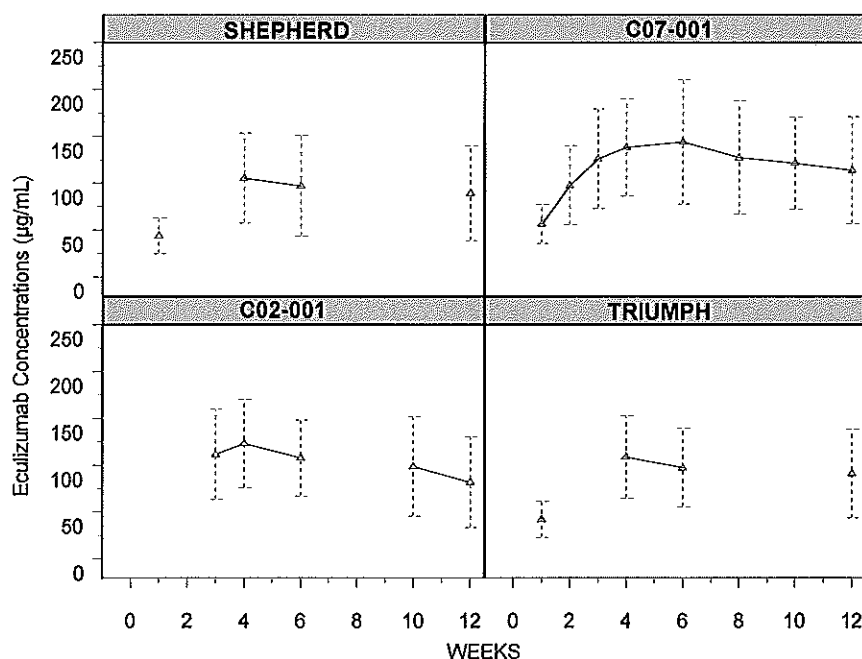
る。しかし、TRIUMPH 試験成績を勘案すると、設定された用法・用量で本薬の有効性は期待できると考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (4) 有効性について、及び (7) 用法・用量について」の項参照）。

## (2) 国内外の薬物動態/薬力学的作用について

国内外における本薬の薬物動態及び薬力学的作用（溶血活性）の差異について、申請者は以下のように説明している。

日本人 PNH 患者における PPK 解析に基づく推定 CL 及び Vc は表 6 のとおりであるが、体重で調整した値(平均値±標準偏差)は CL で  $0.282 \pm 0.0870 \text{ mL/h/kg}$  及び Vc で  $101.9 \pm 27.51 \text{ mL/kg}$  であり、海外の PNH 患者における PPK 解析に基づく CL 及び Vc の値と類似していた（表 8 及び表 10 参照）。

また、国内臨床試験（C07-001）及び海外臨床試験（C02-001、TRIUMPH 及び SHEPHERD）における血清中本薬濃度の実測値の推移は以下の図 3 のとおりであり、特段大きな差異は認められていないと考える。



<図 3 臨床試験（C02-001、TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001）における血清中本薬濃度推移>

さらに、薬力学的作用について、国内臨床試験（C07-001）及び海外臨床試験（TRIUMPH 及び SHEPHERD）における溶血活性の実測値の推移図については現在作成中であるが、累積 Weibull 関数を用いて国内外の本薬の溶血活性について検討したところ、その結果は類似していた（表 7 及び表 11 参照）。

また、国内外の PNH 患者を対象とした総ての試験成績（C02-001、TRIUMPH、SHEPHERD、E05-001 及び C07-001：計 177 例）を統合し、本薬の PK/PD 相関を検討したところ、CL 及び

Vcに対する体重、並びにCLに対する性別が有意な共変量であったが、薬力学的効果（溶血活性）については投与1週目を除いて特段差異は認められず、男性患者及び女性患者における本薬のCL（C02-001、TRIUMPH、SHEPHERD及びC07-001試験を統合：平均値±標準偏差）は男性：0.0268±0.0115L/h及び女性：0.0182±0.0071L/hであり、大きな差異はなかった。

以上から、国内外PNH患者における本薬の薬物動態は体重の影響により若干の差異が出る可能性はあるものの、薬力学的作用はほぼ同様であり、また、国内外で本薬の安全性プロファイルに特段の差異は認められないため、日本人PNH患者に対して特段用量調節する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の本薬の薬物動態及び薬力学的作用について、実測値における薬物動態の比較検討、並びにPPK解析及び累積Weibull関数に基づく薬力学的作用の検討から、体重が低めであった日本人PNH患者では血中トラフ濃度推移が海外のPNH患者と比べて若干高めに推移しているため、体重の差異が本薬の血中濃度推移に影響を与える可能性があると考えられる。しかし、薬力学的作用の実測値での国内外の各臨床試験結果については現在確認中であるものの、累積Weibull関数を用いた薬力学的作用（溶血活性）に関する検討から、国内外で特段の差異はなく、PPK解析に基づくCL値の国内外差もほとんどないため、体重による薬物動態の差異が本薬の溶血抑制作用に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

なお、上記検討から、体重が本薬の薬物動態に影響する可能性が示唆されており、また、安全性については、国内外の臨床試験成績（TRIUMPH、SHEPHERD及びC07-001）を比較すると、国内PNH患者で鼻咽頭炎、頭痛、湿疹等の発現頻度が海外より高い傾向が認められている（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (5) 安全性について」の項参照）。日本人患者は海外の患者と比べて体重が低いことが想定されることから、体重が安全性及び有効性に及ぼす影響については、現在確認中である。

### (3) HAHAの発現と本薬の薬物動態との関連について

国内外における本薬の臨床試験成績から、HAHAと本薬の薬物動態との関連について、申請者は以下のように説明している。

PNH以外の患者も含めた国内外の臨床試験において計940例に本薬が投与されたが、薬物動態パラメータに対するHAHAの明確な影響は認められていない。

PNH患者を対象とした臨床試験のうち、C02-001、E02-001及びX03-001試験ではHAHA反応陽性例は認められず、TRIUMPH試験ではプラセボ群及び本薬群各1例、SHEPHERD試験では2例に認められたものの、薬物動態との明らかな関連性は認められず、また、C07-001試験では本薬投与前にHAHA反応陽性例が3例認められたものの、本薬投与後には認められなかった。なお、E05-001試験では解析されていない。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験（C07-001）以外で用いられたHAHA検出方法は改良前の方法であること、

また、国内臨床試験（C07-001）でも本薬投与前に陽性反応が認められており、今後測定法の改良が必要である可能性があること、さらに臨床試験における HAHA の発現例数が限られていることから、HAHA の発現が本薬の薬物動態へ与える影響については、現時点において明確になっていないと考える。今後、HAHA の検出感度をより高めること、及び中和抗体の測定法を確立することが望ましいと考える。製造販売後には HAHA の発現に関連すると考えられる投与時反応等の有害事象が認められた場合、本薬の効果が消失した場合等には、必要に応じて HAHA 測定を行い、HAHA に関する情報を収集して医療現場へ情報提供することが適当であると考え（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (5) 安全性について 7) 免疫原性及びヒト抗ヒト抗体（HAHA）について」の項参照）。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

以下の表 12 に示した臨床試験の計 8 試験が評価資料として提出された。

<表 12 PNH を対象とした臨床試験提出資料一覧>

	試験番号	相	主な試験目的	試験デザイン	例数	投与期間	主な有効性評価項目
国内	C07-001	II	有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用	非盲検非対照試験	29 例	12 週	LDH 値の変化量
	E07-001 (中間報告)	II	有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用	非盲検非対照試験 (C07-001 試験の継続試験)	27 例	26 週	-
海外	C02-001	I	有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用	非盲検非対照試験	11 例	12 週	-
	E02-001	I	安全性	非盲検非対照試験 (C02-001 試験の継続試験)	11 例	52 週	-
	X03-001/ X03-001A	II	安全性	非盲検非対照試験 (E02-001 試験の継続試験)	11 例/10 例	合計 104 週	-
	C04-001 (TRIUMPH)	III	有効性及び安全性	プラセボ対照 二重盲検比較試験	本薬群 43 例 プラセボ群 44 例	26 週	Hb 安定化、 PRBC 輸血単位数
	C04-002 (SHEPHERD)	III	有効性及び安全性	非盲検非対照試験	97 例	52 週	LDH AUC
	E05-001 (中間報告)	III	安全性	非盲検非対照試験 (X03-001、C04-001、 C04-002 試験の継続試験)	187 例	最長 2 年	-

LDH：乳酸脱氢酵素、PRBC：濃厚赤血球

#### (1) 国内第 II 相臨床試験（5.3.5.2.6：試験番号 C07-001 <20 年 月～20 年 月>）

12 歳以上で赤血球中の GPI 欠損赤血球クローン（PNH タイプ III）の存在比が 10%以上の PNH 患者（目標症例数 25 例）を対象に、本薬の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 600mg を週 1 回で計 4 回、その 1 週間後から本薬 900mg を 2 週に 1 回で計 5 回、それぞれ 25～45 分かけて静脈内投与することとされた（投与期間は 12 週間）。また、本薬投与の 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチン（血清型：「A、C、Y 及び W135」）を接種することとされた。

総投与症例 29 例全例が per protocol set（以下、「PPS」）とされ、有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。なお、2 例について、投与期間 10 週間で効果

不十分のために試験が中止された。

有効性について、主要評価項目であるベースライン<sup>††</sup>から投与 12 週間後における乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）値の変化量について、ベースライン（中央値〔最小値、最大値〕 1,814.0 単位/L（以下、「U/L」）〔627.8U/L, 3,642.5U/L〕に対し、投与 12 週目<sup>‡‡</sup>は 244.0U/L〔187.0U/L, 2,715.0U/L〕であり、有意な低下が認められた（ $p<0.0001$ 、Wilcoxonの符号付順位検定）。

安全性について、有害事象は 96.6%（28/29 例）に、治験薬との因果関係が否定されない有害事象（以下、「副作用」）は 93.1%（27/29 例）に認められた。10.0%以上の患者に認められた有害事象は、頭痛 51.7%（15/29 例）、鼻咽頭炎 41.4%（12/29 例）、悪心 20.7%（6/29 例）、下痢 13.8%（4/29 例）、嘔吐 10.3%（3/29 例）、発熱 10.3%（3/29 例）及び湿疹 10.3%（3/29 例）であり、10.0%以上の患者に認められた副作用は頭痛 51.7%（15/29 例）、鼻咽頭炎 37.9%（11/29 例）、悪心 20.7%（6/29 例）、嘔吐 10.3%（3/29 例）、発熱 10.3%（3/29 例）及び湿疹 10.3%（3/29 例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は「発熱・CRP 増加」が 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## (2) 国内第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.2.7 : 試験番号 E07-001 <2011 年 1 月～2011 年 6 月 (中間報告) >)

C07-001 試験を完了した PNH 患者（目標症例数 27 例）を対象とし、本薬の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 900mg を 2 週間に 1 回、25～45 分かけて静脈内投与することとされ、投与期間は 52 週間とされた（中間報告では 26 週間までの集計）。

総投与症例 27 例全例が PPS とされ、有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。なお、1 例について、投与期間 18 週間で患者からの希望により試験が中止された。

安全性について、有害事象は 100.0%（27/27 例）、副作用は 92.6%（25/27 例）に認められた。10.0%以上の患者に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 51.9%（14/27 例）、頭痛 18.5%（5/27 例）、血中 ALP 増加 18.5%（5/27 例）及び貧血 11.1%（3/27 例）であり、10.0%以上の患者に認められた副作用は、鼻咽頭炎 51.9%（14/27 例）、頭痛 18.5%（5/27 例）及び血中 ALP 増加 18.5%（5/27 例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は「敗血症・蜂巣炎・皮膚障害・急性腎不全」、「貧血」、「発熱・単純ヘルペス感染」及び「気管支炎」がそれぞれ 1 例に認められ、貧血を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

なお、有効性、薬物動態及び薬力学的作用について、中間報告での評価は予定されておらず、最終報告書は 2011 年 6 月に完了予定である。

<sup>††</sup> 投与開始前 4 週間の平均 LDH 値

<sup>‡‡</sup> 欠測の場合は、last observation carried forward (LOCF) により、補完された

(3) 海外第 I 相臨床試験 (5.3.5.2.1: 試験番号 C02-001 <2002 年 5 月～2003 年 1 月> ; N Engl J Med 350: 552-558, 2004)

18 歳以上で赤血球中の GPI 欠損赤血球クローン (PNH タイプ III) の存在比が 10%以上の PNH 患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 600mg を週 1 回で計 4 回、その 1 週間後から本薬 900mg を 2 週に 1 回で計 4 回、それぞれ 30 分以上かけて静脈内投与することとされた (投与期間: 10 週間)。また、本薬投与の 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチン (血清型: 「A 及び C」) が接種された。

総投与症例 11 例全例が PPS とされ、安全性、薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。なお、試験を中止した患者は認められなかった。

安全性<sup>§§</sup>について、有害事象は 100.0% (11/11 例) に認められた。2 例以上の患者に認められた有害事象は、頭痛及び上気道感染が各 3 例に、浮動性めまい、鼻閉、胸痛、インフルエンザ様症候群、悪寒、不眠症、関節痛及び悪心が各 2 例に認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は「胸部感染」及び「悪心・嘔吐・頭痛・浮動性めまい・戦慄」が各 1 例に認められた。

(4) 海外第 I 相臨床試験 (5.3.5.2.2: 試験番号 E02-001 <2002 年 8 月～2003 年 12 月> ; Blood 110: 4123-4128, 2007; Blood 106: 2559-2565, 2005)

C02-001 試験を完了した PNH 患者 (目標症例数 11 例) を対象とし、本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 900mg を 2 週間に 1 回、30 分以上かけて静脈内投与することとされ、治験薬の投与期間は 52 週間とされた。

総投与症例 11 例全例が安全性解析対象集団とされた。なお、試験を中止した患者は認められなかった。

安全性<sup>\*\*\*</sup>について、有害事象は 100.0% (11/11 例) に認められた。2 例以上の患者に認められた有害事象を表 13 に示した。

<表 13 2 例以上の患者に認められた有害事象>

有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
全体	100.0%	11	腹痛	18.2%	2	筋肉痛	18.2%	2
咽喉痛 <sup>a)</sup>	36.4%	4	便秘	18.2%	2	鼻閉	18.2%	2
インフルエンザ様症候群	36.4%	4	下痢	18.2%	2	軟便 <sup>b)</sup>	18.2%	2
上気道感染	27.3%	3	冷感	18.2%	2	咽喉痛 <sup>b)</sup>	18.2%	2
悪心	27.3%	3	単純ヘルペス	18.2%	2	咽喉絞扼感	18.2%	2
挫傷	27.3%	3	被害的損傷	18.2%	2	疲労	18.2%	2
咳嗽	27.3%	3	嗜眠	18.2%	2	嘔吐	18.2%	2
疼痛	27.3%	3	下気道感染	18.2%	2			

n=11

<sup>a)</sup> throat sore

<sup>b)</sup> throat pain

<sup>§§</sup> 有害事象は 3 段階 (unlikely, possible, probable) で治験薬との因果関係が評価された

<sup>\*\*\*</sup> 有害事象は 3 段階 (unlikely, possible, probable) で治験薬との因果関係が評価された

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は「血管外溶血・ウイルス症候群・好中球減少症」が1例に認められた。

(5) 海外第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.2.3 : 試験番号 X03-001 及び X03-001A <2003 年 8 月～2005 年 12 月> ; Haematologica 90: ECR40, 2005)

X03-001 試験として、E02-001 試験を完了した PNH 患者を対象とし、本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が海外 2 施設で実施され、X03-001 試験を完了した PNH 患者は X03-001A 試験へ移行することとされた。

用法・用量は、本薬 900mg を 2 週間に 1 回、30 分以上かけて静脈内投与することとされ、治験薬の投与期間は 104 週間とされた (X03-001 試験 : 52 週間、X03-001A 試験 : 52 週間)。また、髄膜炎菌ワクチン (血清型 : 「C」又は「A、C、Y 及び W135」) が接種された。

X03-001 試験の総投与症例 11 例及び X03-001A 試験の総投与症例 10 例が安全性解析対象集団とされた。なお、1 例について、X03-001 試験において約 38 週間で患者の希望により、試験が中止されたが、X03-001A 試験では、試験を中止した患者は認められなかった。

安全性<sup>†††</sup>について、X03-001 試験における有害事象は 100.0% (11/11 例) に認められ、X03-001A 試験における有害事象は 90.0% (9/10 例)、副作用は 20.0% (2/10 例) に認められた。X03-001 試験において 2 例以上の患者に認められた有害事象を表 14 に示した。

<表 14 X03-001 試験において 2 例以上の患者に認められた有害事象>

有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
全体	100.0%	11	頭痛	27.3%	3	ウイルス感染	18.2%	2
疲労	45.5%	5	呼吸困難	27.3%	3	挫傷	18.2%	2
下気道感染	36.4%	4	鼻閉	27.3%	3	関節痛	18.2%	2
四肢痛	36.4%	4	腹痛	18.2%	2	浮動性めまい	18.2%	2
咽喉頭疼痛	36.4%	4	悪心	18.2%	2	不眠症	18.2%	2
腹部不快感	27.3%	3	嗜眠	18.2%	2	鼻出血	18.2%	2
下痢	27.3%	3	膀胱炎	18.2%	2	鼻炎	18.2%	2
インフルエンザ	27.3%	3	上気道感染	18.2%	2	高血圧	18.2%	2
鼻咽頭炎	27.3%	3						

n=11

X03-001A 試験において 2 例以上の患者に認められた有害事象は咽喉頭疼痛 40.0% (4/10 例)、鼻咽頭炎 30.0% (3/10 例)、発熱 20.0% (2/10 例)、下気道感染 20.0% (2/10 例) 及びウイルス感染 20.0% (2/10 例) であり、2 例以上の患者に認められた副作用はなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は X03-001 試験で「四肢膿瘍・左母指感染」が 1 例に、X03-001A 試験で「発熱」、「ウイルス感染」及び「尿路感染」が各 1 例に認められ、X03-001A 試験で認められた「ウイルス感染」のみ、治験薬との因果関係が否定された。

(6) 海外第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.1 : 試験番号 C04-001 (TRIUMPH) <2004 年 8 月～2005 年 12 月> ; Br J Haematol 142: 263-272, 2008; N Engl J Med 355: 1233-1243, 2006)

18 歳以上で、赤血球中の GPI 欠損赤血球クローン (PNH タイプⅢ) の存在比が 10%以上

<sup>†††</sup> X03-001 試験では有害事象は 3 段階 (unlikely, possible, probable) で治験薬との因果関係が評価されたが、X03-001A では有害事象は 4 段階 (unrelated, possible, probable, definite) で治験薬との因果関係が評価された

の PNH 患者（目標症例数 75 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が海外 34 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 600mg 又はプラセボを週 1 回で計 4 回、その 1 週間後から本薬 900mg 又はプラセボを 2 週に 1 回、それぞれ 25～45 分かけて静脈内投与することとされ、投与期間は 26 週間とされた。また、本薬又はプラセボ投与の 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチン（血清型：「C」、「A 及び C」又は「A、C、Y 及び W135」）が接種された。

総投与症例 87 例（プラセボ群 44 例及び本薬群 43 例）全例が、intent to treat とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。なお、本薬群 2 例について、有害事象又は患者からの希望により、プラセボ群 10 例については、効果不十分により試験が中止された。

有効性について、主要評価項目である Hb 安定化<sup>\*\*\*</sup>は、プラセボ群では 0.0%（0/44 例）及び本薬群では 48.8%（21/43 例）の患者で達成され、群間に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ 、Fisher の正確検定）。また、もう一つの主要評価項目である濃厚赤血球（以下、「PRBC」：packed red blood cell）輸血単位数（中央値 [最小値, 最大値]）は、プラセボ群で 10 単位 [2 単位, 21 単位]、本薬群で 0 単位 [0 単位, 16 単位] であり、群間に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定）。

安全性について、有害事象はプラセボ群で 90.9%（40/44 例）及び本薬群で 100.0%（43/43 例）に、副作用はプラセボ群で 25.0%（11/44 例）及び本薬群で 55.8%（24/43 例）に認められた。いずれかの群で 10.0% 以上の患者に認められた有害事象を表 15 に示した。いずれかの群で 10.0% 以上の患者に認められた副作用は頭痛のみであり、プラセボ群 4.5%（2/44 例）及び本薬群 32.6%（14/43 例）に認められた。

<表 15 いずれかの群で 10.0% 以上の患者に認められた有害事象>

有害事象	プラセボ群 (44 例)		本薬群 (43 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	90.9%	40	100.0%	43
頭痛	27.3%	12	44.2%	19
鼻咽頭炎	18.2%	8	23.3%	10
背部痛	9.1%	4	18.6%	8
悪心	11.4%	5	16.3%	7
上気道感染	22.7%	10	14.0%	6
咳嗽	9.1%	4	11.6%	5
疲労	2.3%	1	11.6%	5
下痢	11.4%	5	9.3%	4
関節痛	11.4%	5	7.0%	3
腹痛	11.4%	5	4.7%	2
浮動性めまい	11.4%	5	4.7%	2
嘔吐	11.4%	5	4.7%	2
ウイルス感染	11.4%	5	2.3%	1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 20.5%（9/44 例）及び本薬群で 9.3%（4/43 例）に認められ、プラセボ群では「PNH の増悪」が 3 例、「尿路感染・中心静脈カテーテル感染」、「PNH の増悪・貧血・発熱」、「好中球減少症」、「好中球減少症・蜂巣炎・毛包炎」「溶血・上気道感染」、「ウイルス感染」が各 1 例に認められ、本薬群では「PNH の増悪」、「腎仙痛」、「腰部椎間板脱出」及び「 $\alpha$  連鎖球菌性菌血症」が各 1

<sup>\*\*\*</sup> 各患者において、観察期間中における輸血時の Hb 値を輸血設定値とし、投与期間中に Hb 値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合

例に認められ、プラセボ群に認められた発熱のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.2.4: 試験番号 C04-002 〈SHEPHERD〉 <2004年12月～2006年10月>; Blood 111: 1840-1847, 2008; Br J Haematol 142: 263-272, 2008)

18歳以上で赤血球中の GPI 欠損赤血球クローン (PNH タイプⅢ) の存在比が 10%以上の PNH 患者 (目標症例数 85 例) を対象とし、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が海外 33 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 600mg を週 1 回で計 4 回、その 1 週間後から本薬 900mg を 2 週間に 1 回、25～45 分かけて静脈内投与することとされ、投与期間は 52 週間とされた。また、本薬投与の 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチン (血清型: 「C」、 「A 及び C」 又は 「A、C、Y 及び W135」) が接種された。

総投与症例 97 例全例が PPS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。なお、1 例について、4 週間で有害事象 (脳ヘルニア) が原因で死亡したため、試験が中止された。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週間後までの LDH 値の AUC<sup>§§§</sup> (以下、「LDH AUC」) について、LDH AUC (中央値 [最小値, 最大値]) は -632,263.5U/L [-1,788,823.5U/L・日, -74,498.0U/L・日] であり、LDH AUC の中央値が 0 ではないことが有意に認められた ( $p<0.001$ 、Wilcoxon の符号付順位検定)。

安全性について、有害事象は 97.9% (95/97 例)、副作用は 64.9% (63/97 例) に認められた。10.0%以上の患者に認められた有害事象を表 16 に示した。10.0%以上の患者に認められた副作用は頭痛 42.3% (41/97 例) のみであった。

<表 16 10.0%以上の患者に認められた有害事象>

有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
全体	97.9%	95	発熱	19.6%	19	関節痛	12.4%	12
頭痛	52.6%	51	背部痛	15.5%	15	腹痛	11.3%	11
鼻咽頭炎	32.0%	31	浮動性めまい	14.4%	14	筋痛	10.3%	10
上気道感染	29.9%	29	尿路感染	13.4%	13	嘔吐	10.3%	10
悪心	20.6%	20	下痢	12.4%	12			

n=97

死亡例は「脳ヘルニア」が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 19.6% (19/97 例) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血が 4 例、発熱が 3 例、溶血及び頭痛が各 2 例であった。認められた重篤な有害事象のうち、発熱 2 例、腹部膨満、腎機能障害、頭痛、不安、胆管炎及びウイルス感染の各 1 例の治験薬との因果関係は否定されなかった。

(8) 海外第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.2.5: 試験番号 E05-001 <2005年5月～2006年3月 (中間報告)>; Blood 110: 4123-4128, 2007)

TRIUMPH試験、SHEPHERD試験又はX03-001A試験を完了した\*\*\*\*PNH患者 (目標症例数 未

§§§ 台形法により算出したベースラインから 52 週時までの LDH 値の下部面積から、ベースラインの LDH が 52 週間維持したと仮定した場合の LDH 値の下部面積を引いた値

\*\*\*\* TRIUMPH 試験については、26 週までの有効性及び安全性の評価が行われていれば、26 週以前に中止した患者も組入れ可能とされた

設定（最大 170 例）を対象とし、本薬の安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 33 施設で実施された。

用法・用量は、SHEPHERD 試験又は X03-001 試験を完了した患者で、本薬 900mg を 2 週間に 1 回、25～45 分かけて静脈内投与することとされた。一方、TRIUMPH 試験を完了した患者のうち、プラセボ群であった患者は本薬 600mg を週 1 回で計 4 回、本薬群であった患者は本薬 900mg を 1 週目及び 3 週目に、プラセボを 2 週目及び 4 週目に、盲検下で 25～45 分かけて静脈内投与することとされ、その 1 週間後から、非盲検下で本薬 900mg を 2 週間に 1 回、25～45 分かけて静脈内投与することとされた。投与期間は最長 2 年間とされた。また、髄膜炎菌ワクチン（血清型：「A 及び C」又は「A、C、Y 及び W135」）が必要に応じて接種された。

総投与症例 96 例が PPS とされ、安全性解析対象集団とされた（2006 年 3 月の中間解析時点：平均投与期間 5.7±1.9 ヶ月）。なお、試験を中止した患者は認められなかった。

安全性について、有害事象は 89.6%（86/96 例）、副作用は 38.5%（37/96 例）に認められた。10.0%以上の患者に認められた有害事象を表 17 に示した。10.0%以上の患者に認められた副作用は頭痛 14.5%（14/96 例）のみであった。

＜表 17 10.0%以上の患者に認められた有害事象＞

有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
全体	89.6%	86	上気道感染	15.6%	15	咳嗽	10.4%	10
頭痛	30.2%	29	下痢	12.5%	12	悪心	10.4%	10
鼻咽頭炎	30.2%	29	関節痛	10.4%	10			

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 9.4%（9/96 例）に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎 2 例、感染 2 例及びウイルス感染 2 例であった。認められた重篤な有害事象のうち蜂巣炎、感染、ウイルス感染、ヘモフィルス感染、敗血症性ショック及び頭痛の各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

なお、最終報告書は 20 年 第 四半期に提出する予定である。

#### ＜審査の概略＞

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

##### (1) PNH 治療における本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、PNH の病態と治療方法、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

PNH 患者においては、溶血により輸血を要する貧血、疲労感、Hb 尿、再発性腹痛等の症状が発現し、さらに、肺高血圧症、腎不全及び血栓塞栓症（thromboembolism：以下、「TE」）に付随する重篤な事象が発現すると報告されている（Blood 110: 4123-4128, 2007; JAMA 293: 1653-1662, 2005; Blood 57: 83-89, 1981）。また、PNH は再生不良性貧血（aplastic anemia：以下、「AA」）や骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes：以下、「MDS」）から移行することがあり、AA や MDS を合併している場合も多く認められる。

現時点における PNH 患者に対する本薬以外の治療方法として、臨床的に問題となる溶血が

認められる場合、慢性的な血管内溶血から生じると考えられる臨床症状（貧血、疲労感、腹痛、TE、腎不全、肺高血圧症等）を軽減するよう、1) 鉄剤/葉酸、2) エリスロポエチン製剤、3) 輸血、4) ハプトグロビン製剤、5) 副腎皮質ステロイド剤、6) タンパク同化ステロイド剤、7) 血液凝固阻止剤、8) 同種造血幹細胞移植等が実施されている。しかし、1) ～7) は溶血そのものを抑制する治療方法ではなく、同種造血幹細胞移植については根治的な治療法であるものの、重度の骨髄機能不全を伴う患者に対してのみ実施されている。PNH 患者を対象とした同種造血幹細胞移植の治療成績の報告を表 18 に示した。

＜表 18 PNH 患者を対象とした同種造血幹細胞移植の治療成績＞

論文	患者数	年齢 (中央値)	死亡率
Br J Haematol 104: 392-396, 1999	57	28	2 年後に 44% <sup>b)</sup>
Biol Blood Marrow Transplant 9: 689-697, 2003	7	34	約 2 年間の調査期間中で 43%
Blood 106: 3699-3709, 2005 <sup>a)</sup>	121	30	10 年後に 44%
Thomas' Hematopoietic Cell transplantation 3 <sup>rd</sup> ed.: 1002-1006, 2007	23	29	39% (調査期間不明)

<sup>a)</sup> the supplemental document link at the top of the online article, at the Blood website

<sup>b)</sup> HLA が一致した兄弟・姉妹からの骨髄移植が実施された 48 例の成績

また、AA や MDS を合併している場合には、骨髄機能不全も加わるため、基本的には AA や MDS の治療（免疫抑制剤、輸血、同種造血幹細胞移植等）も同時に行う。

一方、本薬について実施した主な臨床試験（TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001）から、本薬は溶血を抑制することが示されたことから、本薬は PNH 患者における第一選択薬に位置付けられると考える。なお、同種造血幹細胞移植は移植関連合併症や死亡率が高いことから、重度の骨髄機能不全を伴う PNH 患者に対してもまず本薬を考慮すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では、PNH の溶血に対し効果的な既存の治療方法が存在しておらず、TRIUMPH 試験において本薬の溶血抑制効果による Hb 値の低下及び輸血量の軽減が認められたことから（「(4) 有効性について」の項参照）、適切な患者が選択されれば、本薬は PNH の溶血に対する効果的な治療法となるものと考え。同種造血幹細胞移植は PNH の根治的な治療法となり得るものの、総ての患者で適切なドナーが得られるわけではないこと、移植関連合併症や死亡率が高いことから、骨髄機能の状態や患者の年齢等を踏まえて慎重に適用の可否を検討すべき治療法であり、同種造血幹細胞移植の対象となる患者においても本薬を先行して使用する場合があることは理解できる。

しかし、一方で、本薬は PNH に対する根治的な治療法ではなく、溶血を阻止するためには投与を継続することが必要になるが、本薬を投与された患者では溶血が阻止された PNH タイプⅢ赤血球クロンが血液中に蓄積し、その存在比が増加するため、本薬投与中止時に重篤な溶血が誘発される可能性がある（「(5) 安全性について 8) 本薬投与中止時の安全性について」の項参照）。また、本薬による溶血抑制作用が TE の発症や生命予後に与える影響は不明確であり、さらに、本薬投与により髄膜炎菌等に対する感染リスクが上昇する可能性が懸念されるため（「(5) 安全性について 4) 髄膜炎菌感染症について及び 5) その他の感染症について」の項参照）、本薬投与を開始する場合には、患者の溶血や貧血の重症度、合併症等を十分に考慮した上で、本薬によって得られる臨床上の利益がリスクを上回ることが十

分期待できる患者のみを投与対象とする必要があると考える（本薬の投与対象患者については、「(6) 効能・効果について」の項参照）。

## (2) PNH の国内外差について

日本と米国の PNH の疫学情報について、公表論文（Medicine 83: 193-207, 2004）を基に比較した結果を表 19 に示した。

＜表 19 PNH の疫学に関する国内と米国との比較＞

		日本	米国
有病率の性差（男性/女性）		1.3	0.8
発症年齢（中央値〔最小値, 最大値〕）		45 歳 [10 歳, 86 歳]	30 歳 [4 歳, 80 歳]
診断後の生存期間（中央値）		25.0 年	23.3 年
先行病変 （割合）	AA	37.8%	29.0%
	MDS	4.8%	5.1%
初発症状 （割合）	Hb 尿	33.5%	50.0%
	貧血	94.3%	88.1%
	白血球減少/好中球減少	7.23%	45.5%
	血小板減少	63.2%	52.3%
	感染症	3.4%	13.6%
	TE	6.2%	19.3%
検査所見 （平均値±標準誤差）	Hb 値	8.2±0.2g/dL	9.7±0.2g/dL
	網状赤血球数	78.3±6.2×10 <sup>6</sup> /L	195.3±13.1×10 <sup>6</sup> /L
	白血球数	3,475.3±137.5×10 <sup>6</sup> /L	4,947±198.6×10 <sup>6</sup> /L
	好中球数	1,781.6±132.5×10 <sup>6</sup> /L	3,005.1±156.4×10 <sup>6</sup> /L
	血小板数	96.0±5.8×10 <sup>6</sup> /L	140.1±8.6×10 <sup>6</sup> /L
	LDH 値	1,572.3±91.7U/L	2,337.2±405.6U/L
合併症 （割合）	TE	4.3%	31.8%
	重症感染症	9.1%	18.2%
	造血不全	36.4%	33.0%
	MDS	3.8%	3.4%
	白血病	2.9%	0.6%
死因 （割合）	腎不全	10.5%	9.1%
	TE	7.9%	42.1%
	重症感染症	36.8%	36.8%
	腎不全	18.4%	7.9%
	出血	23.7%	10.5%
	MDS/白血病	15.8%	7.9%
治療法 （割合）	癌	5.3%	5.3%
	原因不明	0.0%	5.3%
	無治療	28.2%	5.7%
	輸血	40.2%	61.9%
	タンパク同化ステロイド剤	39.7%	36.9%
	ステロイド剤	46.9%	82.4%
	ATG/ALG	2.9%	15.3%
	シクロスポリン	8.1%	9.7%
	エリスロポエチン製剤	3.3%	6.8%
	G-CSF	7.7%	1.7%
	血液凝固阻止剤	4.3%	26.7%
	同種造血幹細胞移植	1.9%	8.0%

ATG: 抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin)、ALG: 抗リンパ球グロブリン (antilymphocyte globulin)、G-CSF: 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor)

日本と米国とでは、合併症として、TE、重症感染症の発現頻度に顕著な差異が認められ、同様に死因についても、TE、腎不全、出血等について差異が認められることが報告されている。

機構は、この調査結果において国内外で合併症や死因等に差異が存在することが示唆されていることから、海外臨床試験成績を評価する場合には留意が必要であるとする（「(4) 有

効性について」、「(5) 安全性について」の項参照)。

### (3) 審査方針について

機構は、本薬の審査方針について、以下のように考えた。

今回提出された臨床に関する資料において、日本人 PNH 患者を対象とした検証的試験は実施されていない。本邦の PNH の患者数は約 430 人と推定されており（厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 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, 2000）、国内のみで検証的な二重盲検比較試験を実施することが困難であることは理解できる。また、PNH が後天的な遺伝子疾患であり、GPI アンカー型 終末補体制御因子 CD59 の欠損による血管内溶血を主徴とする疾患であること、本薬が C5 に対する抗体であり、C5 の阻害により終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制することにより溶血を阻害する作用機序であること等、病態及び作用機序の点から、民族差による影響を受けにくく、日本人の PNH 患者においても同様の効果が期待されることが推察される。

したがって、海外で実施された無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である TRIUMPH 試験を主要な試験と位置付け、加えて、本薬の有効性及び安全性を補完するデータとして TRIUMPH 試験より広範囲の PNH 患者を対象に実施された非盲検非対照第Ⅲ相試験の SHEPHERD 試験及び日本人を対象とした非盲検非対照第Ⅱ相試験の C07-001 試験の成績を用いて評価を行うこととした。しかし、国内臨床試験（C07-001）と海外臨床試験（TRIUMPH 及び SHEPHERD）の成績を比較して、日本人患者に対する本薬の有効性及び安全性の評価を行うに際しては、PNH の疫学的差異（「(2) PNH の国内外差について」の項参照）及び試験毎の患者背景等の差異を十分考慮したうえで、評価を行うことが必要であり、以下の各項で検討を行った（「(4) 有効性について」及び「(5) 安全性について」の項参照）。

### (4) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、PNH 患者において死因ともなり重大な問題とされている TE の発症や生命予後等に対し本薬が与える影響は明確にされていないものの、本薬による溶血抑制効果は示されていると考えられることから、適切な投与対象を選択すれば、本薬の溶血抑制作用による Hb 値の低下の抑制及び輸血量の軽減による臨床上のベネフィットは期待できると考える。本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) 有効性の評価項目について

主な臨床試験での主要評価項目として、TRIUMPH 試験では「Hb 安定化」及び「PRBC の輸血単位数」が、SHEPHERD 試験ではベースラインから投与 52 週間後までの「LDH AUC」が、C07-001 試験ではベースラインから投与 12 週間後における「LDH 値の変化量」が、それぞれ設定されていた。

機構は、各試験の主要評価項目の設定根拠について、さらに、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験で主要評価項目の指標とされた LDH 値と溶血抑制作用との関連性について、LDH が非特異的に変動する可能性のある指標であることも踏まえて、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PNH の臨床症状に関与する中心的な機序は溶血であり、主要評価項目としては本薬が溶血を低減することを示す客観的な指標を採用することとした。「Hb 安定化」の達成は、各患者が観察期間中に輸血を行ったときの Hb 値をその患者の輸血設定値とし、投与期間中に Hb 値が輸血設定値を下回ることなく、かつ輸血を受けなかった場合、と定義した。当該指標は貧血が悪化していないことを評価できる指標と考える。また、「PRBC 輸血単位数」については、TRIUMPH 試験では輸血開始の目安を Hb 値が 9.0g/dL 以下で臨床症状を伴う場合、又は Hb 値が 7.0g/dL 以下の場合と設定していたため、ある程度客観的に輸血の必要性を評価できる指標と考える。

一方、LDH 値については、赤血球の溶血により LDH が血中に放出されるため血管内容血のマーカーとして使用できると考えており、本薬による溶血抑制作用を評価することが可能な指標であると考え。また、LDH 値は、他の組織の損傷又は MDS 等による骨髓機能不全により上昇することがあるが、LDH 値と共に遊離 Hb の上昇、ハプトグロビン値の低下、PNH 赤血球数の減少を確認することで、LDH 値の上昇が溶血に付随した事象か否かを判別することができる。臨床試験では、本薬投与に伴い、LDH 値の低下が認められ、また、遊離 Hb の減少、ハプトグロビン値の上昇、PNH 赤血球数の増加が確認できたため、LDH のアイソザイムは測定していなかったが、溶血抑制作用と LDH 値の低下作用は関連していると考えた。

機構は、主な臨床試験での主要評価項目について、以下のように考える。

PNH 患者のうち、慢性的な血管内容血により進行性の貧血を呈している患者では、溶血が抑制され、その結果として Hb 値が安定し、輸血量が減少することは臨床的に意義があると考え。したがって、TRIUMPH 試験において主要評価項目を「Hb 安定化」及び「PRBC 輸血単位数」としたことは、本薬の臨床的意義を立証する上で適切であったと考える。

一方、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験においてそれぞれ主要評価項目として設定された「LDH AUC」及び「LDH 値の変化量」については、溶血の抑制により LDH 値が低下することの指標としたことは理解できるものの、LDH 値は様々な疾患でも変動することが知られていることから、アイソザイムの測定を行っておくことが望ましかったと考える。ただし、この点については、PNH 患者における LDH 値の上昇は主に溶血によると考えられること、また、遊離 Hb、ハプトグロビン値、PNH 赤血球数等の推移との関係より、臨床試験で認められた LDH 値の上昇は主に溶血によると考えられることから、本薬の作用機序を踏まえると、溶血抑制作用を間接的に評価する指標としては利用可能と考える。しかし、評価指標として用いる際に、臨床的に意義のある LDH AUC 値及び LDH 値の変化量が明確になっていないことから、治療効果の評価項目としては問題が残ると考えられ、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験の有効性の成績は、当該試験の対象患者において、PNH に対する治療効果を確認した成績というよりは、溶血の抑制が得られることを確認した成績と考える。

## 2) TRIUMPH 試験における有効性の評価について

TRIUMPH 試験において、主要評価項目である「Hb 安定化」はプラセボ群で 0.0% (0/44 例) 及び本薬群で 48.8% (21/43 例) であり ( $p<0.001$ 、Fisher の正確検定)、また、もう一つの主要評価項目である「PRBC 輸血単位数」(中央値 [最小値, 最大値]) は、プラセボ群で 10 単位 [2 単位, 21 単位]、本薬群で 0 単位 [0 単位, 16 単位] であった ( $p<0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。いずれの評価項目においても群間に有意な差が認められ、TRIUMPH 試験に組み入れられた PNH 患者の集団においては、本薬によりプラセボに比較して多くの患者で輸血不要なレベルに Hb 値が保たれ、輸血の必要量が減少することが示されたことから、本薬の溶血抑制作用について臨床的意義を示す結果が得られたと判断した。ただし、「Hb 安定化」が得られた患者は 48.8% (21/43 例) に留まることから、当該試験の対象患者全体で十分な治療効果が得られているわけではない可能性があると考えた。

## 3) 主な臨床試験における組入れ基準の比較について

機構は、TRIUMPH 試験、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験の組入れ基準の差異を比較し、異なる基準についてはその設定理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

3 試験における主な共通の組入れ基準を表 20 に、相違がある主な組入れ基準を表 21 に示し、また、組み入れられた患者背景を表 22 に示した。

<表 20 TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001 試験における主な共通の組入れ基準>

選択基準	PNH タイプ III 赤血球の割合が 10% 以上、LDH 値が施設基準値 <sup>a)</sup> 上限の 1.5 倍以上
除外基準	好中球数が 500/ $\mu$ L 未満

<sup>a)</sup> TRIUMPH 試験及び SHEPHERD 試験: 103~223 U/L、C07-001 試験: 120~240 U/L

<表 21 TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001 試験において設定が異なる主な組入れ基準>

	TRIUMPH 試験	SHEPHERD 試験	C07-001 試験
年齢	18 歳以上	18 歳以上	12 歳以上
輸血	貧血又は貧血関連症状のため、試験前 12 ヶ月間で 4 回以上輸血を受けた	貧血又は貧血関連症状のため、試験前 2 年間で少なくとも 1 回は輸血を受けた、又は輸血を妨げる個人的信仰を有している	貧血又は貧血関連症状のため、試験前 2 年間で少なくとも 1 回は輸血を受けた、又は輸血を妨げる個人的信仰を有している
血小板数	$\geq 100,000/\mu$ L	$\geq 30,000/\mu$ L	$\geq 30,000/\mu$ L
Hb 値	試験前 12 ヶ月間で輸血前の Hb 値が 10.5g/dL 以下	規定なし	規定なし

<表 22 TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001 試験における患者背景>

		海外		国内	
		TRIUMPH 試験		SHEPHERD 試験	C07-001 試験
		プラセボ群 44 例	本薬群 43 例	97 例	29 例
年齢 (平均値 $\pm$ 標準偏差)		38.45 $\pm$ 13.43 歳	42.26 $\pm$ 15.45 歳	41.11 $\pm$ 14.40 歳	47.40 $\pm$ 12.39 歳
体重 (平均値 $\pm$ 標準偏差)		72.8 $\pm$ 14.04 kg	74.94 $\pm$ 11.69 kg	73.72 $\pm$ 14.29 kg	61.48 $\pm$ 11.32 kg
LDH (平均値 $\pm$ 標準偏差)		2,258.0 $\pm$ 1,027.1 U/L	2,199.7 $\pm$ 1,033.8 U/L	2,199.8 $\pm$ 1,034.4 U/L	1,845.1 $\pm$ 621.14 U/L
Hb 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差)		9.63 $\pm$ 1.20 g/dL	10.01 $\pm$ 1.20 g/dL	9.19 $\pm$ 1.57 g/dL	7.90 $\pm$ 1.67 g/dL
PNH 赤血球数 (平均値 $\pm$ 標準偏差)		1.26 $\pm$ 0.69 $\times 10^{12}/L$	1.12 $\pm$ 0.49 $\times 10^{12}/L$	1.32 $\pm$ 0.75 $\times 10^{12}/L$	1.26 $\pm$ 0.74 $\times 10^{12}/L$
PNH タイプ III 赤血球クローンの割合 (平均値 $\pm$ 標準偏差)		35.14 $\pm$ 18.17%	27.98 $\pm$ 13.26%	38.72 $\pm$ 21.34%	43.89 $\pm$ 24.01%
血小板数 (平均値 $\pm$ 標準偏差)		157.07 $\pm$ 76.67 $\times 10^9/L$	188.84 $\pm$ 83.33 $\times 10^9/L$	141.36 $\pm$ 78.54 $\times 10^9/L$	146.2 $\pm$ 12.21 $\times 10^9/L$
PNH 罹患期間 (平均値 $\pm$ 標準偏差)		10.7 $\pm$ 8.75 年	7.19 $\pm$ 7.21 年	7.41 $\pm$ 6.82 年	10.40 $\pm$ 6.14 年
合併症 (割合)	AA	27.3% (12 例)	14.0% (6 例)	30.9% (30 例)	37.9% (11 例)
	MDS	0.0% (0 例)	4.7% (2 例)	1.0% (1 例)	6.9% (2 例)
試験前 12 ヶ月間の輸血回数 (平均値 $\pm$ 標準偏差)		9.0 $\pm$ 0.62 回	8.5 $\pm$ 0.61 回	5.9 $\pm$ 0.60 回	8.6 $\pm$ 1.50 回
試験前 12 ヶ月間の PRBC 輸血単位数 (平均値 $\pm$ 標準偏差)		19.8 $\pm$ 1.40 単位	19.2 $\pm$ 1.28 単位	12.2 $\pm$ 1.26 単位	18.0 $\pm$ 3.02 単位

なお、PRBC 輸血単位数については、PRBC 1 単位の容量が国内外で異なること、また、臨床試験において各施設で使用された PRBC 1 単位当たりの容量が記録されていなかったため、国内外の PRBC 輸血量を直接比較することは困難である。

機構は、以下のように考える。

SHEPHERD 試験と C07-001 試験の組入れ基準は、年齢以外はほとんど同様に設定されていた。一方、これら 2 試験と TRIUMPH 試験とでは、試験開始前輸血量、血小板数及び Hb 値に関する組入れ基準が異なっており、TRIUMPH 試験では骨髓機能が比較的保たれ、かつ輸血依存性の高い患者のみが組入れ可能である一方、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験では骨髓機能がより低下している患者や輸血量の比較的少ない患者の組入れも可能となっていることを確認した。

各臨床試験に組み入れられた患者背景について、輸血については、国内外の PRBC の規格が異なり、また、各施設で使用されていた 1 単位当たりの PRBC の容量が記録されていなかったため、直接比較することは困難であるが、血小板数については、TRIUMPH 試験に比べ、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験で低い傾向にあることが確認された。また、C07-001 試験では、TRIUMPH 試験及び SHEPHERD 試験より年齢が高く、体重が軽い傾向、PNH 罹患期間が長い傾向、LDH 値及び Hb 値が低い傾向が認められた。

このように、試験間で患者背景に差異が認められたため、主な臨床試験成績についてサブグループ解析を行い、本薬の有効性に影響を及ぼす背景因子について検討することとした（「5）本薬の有効性に影響する背景因子について」の項参照）。

#### 4) 主な臨床試験における有効性の比較について

機構は、TRIUMPH 試験、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験について、有効性に関する各評価項目（Hb 安定化、PRBC 輸血単位数、LDH 値の推移、LDH 変化量及び LDH AUC）の成績を比較して提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

投与開始 26 週後までの PRBC 輸血単位数、LDH 値の推移、LDH 変化量及び LDH AUC について、表 23 に示した。なお、「Hb 安定化」については、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験では、輸血設定値となる観察期間中の輸血時の Hb 値を測定していなかったため、算出できなかった。

機構は、各試験における有効性の比較について以下のように考える。

SHEPHERD 試験及び C07-001 試験では、「Hb 安定化」が算出できず、TRIUMPH 試験と比較できないこと、また、前述のように、国内外の PRBC の規格が異なり、かつ、各施設で用いられていた 1 単位当たりの PRBC の容量が記録されていなかったため、「PRBC 輸血単位数」についても、単純に比較することが困難であることを確認した。以上のように、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験の有効性を、「Hb 安定化」が示す貧血の改善及び「PRBC

輸血単位数」が示す輸血の必要量の面から TRIUMPH 試験と比較して検討することはできなかった。ただし、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験においても、溶血抑制を示す間接的指標である LDH 値の投与前値からの低下は確認され、また、投与前に比べ PRBC 輸血単位数が減少していたことは確認した。

＜表 23 主な臨床試験（TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001）における有効性の比較＞

		海外		国内
		TRIUMPH 試験		C07-001 試験
		プラセボ群 44 例	本薬群 43 例	97 例
PRBC 輸血 単位数	投与前 12 週間	4.5 [2.0, 15.0]	6.0 [2.0, 9.0]	2.0 [0.0, 12.0]
	投与後 12 週間	4.0 [0.0, 12.0]	0.0 [0.0, 8.0]	0.0 [0.0, 14.0]
	投与後 26 週間	10.0 [2.0, 21.0]	0.0 [0.0, 16.0]	0.0 [0.0, 26.0]
LDH 値	ベースライン (U/L)	2,234.5 <sup>a, c)</sup> [636.0, 5,530.0]	2,032.0 <sup>a)</sup> [499.0, 5,962.0]	2,051.0 <sup>a)</sup> [537.0, 5,245.0]
	投与後 1 週目 (U/L)	2,089.0 <sup>c)</sup> [915.0, 4,753.0]	621.0 [249.0, 2,453.0]	580.0 <sup>c)</sup> [158.0, 3,166.0]
	投与後 12 週目 (U/L)	2,204.0 <sup>d)</sup> [550.0, 4,682.0]	254.0 <sup>d)</sup> [136.0, 6,067.0]	277.0 <sup>d)</sup> [120.0, 4,147.0]
	投与後 26 週目 (U/L)	2,166.5 [1,183.0, 5,643.0]	239.0 <sup>d)</sup> [142.0, 7,692.0]	270.0 <sup>d)</sup> [98.0, 2,944.0]
	投与 12 週間後における 変化量 (U/L)	145.0 [-1,578.0, 3,751.0]	-1,739.0 [-4,138.0, 105.0]	-1,758.0 <sup>d)</sup> [-5,008.0, 975.0]
	投与 26 週間後における 変化量 (U/L)	57.0 <sup>d)</sup> [-1,426.0, 1,859.0]	-1,840.0 <sup>d)</sup> [-4,065.0, -300.0]	-1,795.0 <sup>d)</sup> [-4,678.0, 931.0]
	12 週間後までの LDH AUC (U/L・日)	4,894.8 [-164,666.5, 138,509.0]	-142,387.0 [-333,776.5, -21,437.5]	-131,723.0 [-392,532.0, -20,126.0]
	26 週間後までの LDH AUC (U/L・日)	- -	-313,853.0 [-733,639.0, -50,767.5]	-107,613.6 [-238,162.8, 10,628.1]

中央値 [最小値, 最大値]、-: 算出不可

<sup>a)</sup> 投与開始前の測定値 (欠測の場合は前回の来院時の測定値)

<sup>b)</sup> 投与前 4 週間の測定値の平均値をベースライン値と設定

<sup>c)</sup> 43 例

<sup>d)</sup> 41 例

<sup>e)</sup> 94 例

<sup>f)</sup> 95 例

<sup>g)</sup> 96 例

## 5) 本薬の有効性に影響する背景因子について

機構は、患者背景の差異が本薬の有効性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

患者背景のうち、PNH の特徴である溶血に関連する指標と考えられる輸血量及び Hb 値について、並びに骨髓機能の指標の一つと考えられる血小板数について、投与前値毎にサブグループ解析を行い、有効性評価項目 (Hb 安定化、PRBC 輸血単位数) に及ぼす影響について検討した。また、国内外の臨床試験で差が認められる傾向にあった年齢、PNH 罹患期間、体重、さらに、骨髓機能の影響や PNH の重症度の影響を確認するため、PNH タイプ III 赤血球クローンの割合、並びに AA 及び MDS の合併の影響について、検討を行った。

### ① 輸血量について

表 24 に示すように、TRIUMPH 試験では、試験前 12 ヶ月間の輸血量によらず、プラセボ群よりも本薬群で「Hb 安定化」達成化率が高く、「PRBC 輸血単位数」が少なかったことを確認した。

また、TRIUMPH 試験、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験において、試験前 12 ヶ月間の輸血量で層別したサブグループ間の「PRBC 輸血単位数」の大きさの関係について、一定の傾向は認められなかった。

<表 24 投与前の輸血量が有効性に及ぼす影響について>

					試験前の 12 ヶ月間の輸血量 (単位)			全体
					4 ≤ ≤14	15 ≤ ≤25	26 ≤	
Hb <sup>a)</sup> 安定化	投与 12 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	6.7% (1/15 例)	5.6% (1/18 例)	0.0% (0/11 例)	4.5% (2/44 例)
			本薬群	43 例	100.0% (15/15 例)	41.2% (7/17 例)	63.6% (7/11 例)	67.4% (29/43 例)
	投与 26 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	0.0% (0/15 例)	0.0% (0/18 例)	0.0% (0/11 例)	0.0% (0/44 例)
			本薬群	43 例	80.0% (12/15 例)	29.4% (5/17 例)	36.4% (4/11 例)	48.8% (21/43 例)
PRBC <sup>b)</sup> 輸血 単位数	投与 12 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	2.0 [0.0, 6.0] (15 例)	4.0 [0.0, 9.0] (18 例)	8.0 [3.0, 12.0] (11 例)	4.0 [0.0, 12.0] (44 例)
			本薬群	43 例	0.0 [0.0, 0.0] (15 例)	0.0 [0.0, 6.0] (17 例)	0.0 [0.0, 9.0] (11 例)	0.0 [0.0, 9.0] (43 例)
		SHEPHERD 試験		97 例	0.0 [0.0, 8.0] (62 例)	0.5 [0.0, 8.0] (12 例)	2.0 [0.0, 14.0] (23 例)	0.0 [0.0, 14.0] (97 例)
		C07-001 試験		29 例	0.5 [0.0, 3.0] (15 例)	1.0 [0.0, 12.0] (4 例)	0.5 [0.0, 13.0] (10 例)	0.64 [0.0, 13.0] (29 例)
	投与 26 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	6.0 [2.0, 12.0] (15 例)	10.0 [2.0, 12.0] (18 例)	18.0 [10.0, 20.0] (11 例)	10.0 [2.0, 21.0] (44 例)
			本薬群	43 例	0.0 [0.0, 4.0] (15 例)	2.0 [0.0, 15.0] (17 例)	3.0 [0.0, 16.0] (11 例)	0.0 [0.0, 16.0] (43 例)
		SHEPHERD 試験		97 例	0.0 [0.0, 16.0] (62 例)	0.0 [0.0, 15.0] (12 例)	3.0 [0.0, 26.0] (23 例)	0.0 [0.0, 26.0] (97 例)
		C07-001 試験		29 例	0.5 [0.0, 3.0] (15 例)	1.0 [0.0, 12.0] (4 例)	0.5 [0.0, 13.0] (10 例)	0.64 [0.0, 13.0] (29 例)

<sup>a)</sup> 達成率 (例数)

<sup>b)</sup> 中央値 [最小値, 最大値] (例数)

## ② Hb 値について

表 25 に示すように、TRIUMPH 試験では、試験前の Hb 値によらず、プラセボ群よりも本薬群で「Hb 安定化」達成化率が高く、「PRBC 輸血単位数」が少ない結果であったことを確認した。

また、TRIUMPH 試験、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験において、投与前 Hb 値で層別したサブグループ間の「PRBC 輸血単位数」の大きさの関係について、一定の傾向は認められなかった。

## ③ 血小板数について

表 26 に示すように、TRIUMPH 試験では、試験前の血小板数によらず、プラセボ群よりも本薬群で「PRBC 輸血単位数」が少ない結果であったことを確認した。一方、「Hb 安定化」達成率については、投与前の血小板数が 50,000/μL 以上 100,000/μL 未満のサブグループでは、プラセボ群と本薬群の達成率に 26 週時点で差は認められなかったものの、血小板数が 100,000/μL 以上のサブグループでは、プラセボ群と比べて本薬群において達成率が高かったことを確認した。

また、3 試験において、投与前の血小板数で層別したサブグループ間の「PRBC 輸血単位数」の大きさの関係について、一定の傾向は認められなかった

<表 25 投与前の Hb 値が有効性に及ぼす影響について>

					試験前の Hb 値 (g/dL)				全体
					<7.0	7.0≤ <9.0	9.0≤ <11.0	11.0≤	
Hb <sup>a)</sup> 安定化	投与 12 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	— (0 例)	0.0% (0/13 例)	4.3% (1/23 例)	14.3% (1/7 例)	4.7% (2/43 例)
			本薬群	43 例	100.0% (1/1 例)	50.0% (3/6 例)	66.7% (20/30 例)	83.3% (5/6 例)	67.4% (29/43 例)
	投与 26 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	— (0 例)	0.0% (0/13 例)	0.0% (0/23 例)	0.0% (0/7 例)	0.0% (0/43 例)
			本薬群	43 例	100.0% (1/1 例)	33.3% (2/6 例)	43.3% (13/30 例)	83.3% (5/6 例)	48.8% (21/43 例)
PRBC <sup>b)</sup> 輸血 単位数	投与 12 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	— (0 例)	7.0 [3.0, 12.0] (13 例)	4.0 [0.0, 9.0] (23 例)	2.0 [0.0, 8.0] (7 例)	4.0 [0.0, 12.0] (43 例)
			本薬群	43 例	0.0 [0.0, 0.0] (1 例)	1.5 [0.0, 9.0] (6 例)	0.0 [0.0, 8.0] (30 例)	0.0 [0.0, 0.0] (6 例)	0.0 [0.0, 9.0] (43 例)
		SHEPHERD 試験		97 例	2.0 [0.0, 14.0] (10 例)	0.0 [0.0, 9.0] (33 例)	0.0 [0.0, 10.0] (42 例)	0.0 [0.0, 8.0] (12 例)	0.0 [0.0, 14.0] (97 例)
		C07-001 試験		29 例	0.0 [0.0, 13.0] (8 例)	0.0 [0.0, 12.0] (15 例)	0.0 [0.0, 0.0] (5 例)	0.0 [0.0, 0.0] (1 例)	0.0 [0.0, 13.0] (29 例)
	投与 26 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	— (0 例)	16.0 [5.0, 21.0] (13 例)	8.0 [2.0, 20.0] (23 例)	8.0 [6.0, 20.0] (7 例)	10.0 [2.0, 21.0] (44 例)
			本薬群	43 例	0.0 [0.0, 0.0] (1 例)	4.0 [0.0, 12.0] (6 例)	1.0 [0.0, 16.0] (30 例)	0.0 [0.0, 2.0] (6 例)	0.0 [0.0, 16.0] (43 例)
		SHEPHERD 試験		97 例	2.5 [0.0, 26.0] (10 例)	2.0 [0.0, 19.0] (33 例)	0.0 [0.0, 3.0] (42 例)	0.0 [0.0, 15.0] (12 例)	0.0 [0.0, 26.0] (97 例)

<sup>a)</sup> 達成率 (例数)

<sup>b)</sup> 中央値 [最小値, 最大値] (例数)

<表 26 投与前の血小板数が有効性に及ぼす影響について>

					試験前の血小板数 (μL)					全体
					<30,000	30,000≤ <50,000	50,000≤ <100,000	100,000≤ <150,000	150,000≤	
Hb <sup>a)</sup> 安定化	投与 12 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	— (0 例)	— (0 例)	0.0% (0/7 例)	0.0% (0/16 例)	10.5% (2/19 例)	4.8% (2/42 例)
			本薬群	43 例	— (0 例)	— (0 例)	75.0% (3/4 例)	46.2% (6/13 例)	76.9% (20/26 例)	67.4% (29/43 例)
	投与 26 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	— (0 例)	— (0 例)	0.0% (0/7 例)	0.0% (0/16 例)	0.0% (0/19 例)	0.0% (0/42 例)
			本薬群	43 例	— (0 例)	— (0 例)	0.0% (0/4 例)	38.5% (5/13 例)	61.5% (16/26 例)	48.8% (21/43 例)
PRBC <sup>b)</sup> 輸血 単位数	投与 12 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	— (0 例)	— (0 例)	6.0 [2.0, 8.0] (7 例)	4.5 [2.0, 12.0] (16 例)	3.0 [0.0, 8.0] (19 例)	4.0 [0.0, 12.0] (42 例)
			本薬群	43 例	— (0 例)	— (0 例)	0.0 [0.0, 6.0] (4 例)	2.0 [0.0, 8.0] (13 例)	0.0 [0.0, 6.0] (26 例)	0.0 [0.0, 9.0] (43 例)
		SHEPHERD 試験		97 例	4.5 [0.0, 9.0] (2 例)	0.0 [0.0, 6.0] (6 例)	2.0 [0.0, 14.0] (27 例)	0.0 [0.0, 8.0] (19 例)	0.0 [0.0, 8.0] (43 例)	0.0 [0.0, 14.0] (97 例)
		C07-001 試験		29 例	7.5 [2.0, 13.0] (2 例)	0.0 [0.0, 0.0] (1 例)	5.0 [0.0, 12.0] (4 例)	0.0 [0.0, 0.0] (8 例)	0.0 [0.0, 3.0] (14 例)	0.0 [0.0, 13.0] (29 例)
	投与 26 週後 まで	TRIUMPH 試験	プラセボ群	44 例	— (0 例)	— (0 例)	15.0 [6.0, 20.0] (7 例)	11.5 [5.0, 21.0] (16 例)	8.0 [2.0, 18.0] (19 例)	10.0 [2.0, 21.0] (42 例)
			本薬群	43 例	— (0 例)	— (0 例)	4.5 [2.0, 15.0] (4 例)	6.0 [0.0, 16.0] (13 例)	0.0 [0.0, 12.0] (26 例)	0.0 [0.0, 16.0] (43 例)
		SHEPHERD 試験		97 例	9.5 [0.0, 19.0] (2 例)	3.5 [0.0, 14.0] (6 例)	2.0 [0.0, 26.0] (27 例)	0.0 [0.0, 15.0] (19 例)	0.0 [0.0, 16.0] (43 例)	0.0 [0.0, 26.0] (97 例)

<sup>a)</sup> 達成率 (例数)

<sup>b)</sup> 中央値 [最小値, 最大値] (例数)

#### ④ 年齢及び体重について

年齢について、低年齢の患者の方がより、「Hb 安定化」が達成されやすく、「PRBC 輸血単位数」が少ない傾向が認められた。また、体重については、現在照会中である。

#### ⑤ PNH タイプⅢ赤血球クローンの割合、PNH の罹患期間及び合併症について

PNH タイプⅢ赤血球クローンの割合、PNH の罹患期間、並びに AA 及び MDS の合併による影響については、一定の傾向は認められなかった。

機構は、患者背景と有効性の関係について以下のように考える。

「PRBC 輸血単位数」については、TRIUMPH 試験では、患者背景によらず、プラセボ群よりも本薬群で少ない結果であった。また、投与前 1 年間の輸血量が多くなる程、「Hb 安定化」達成率の低下傾向が認められ（表 24）、輸血量の多い患者では十分な効果が得られない可能性が示唆された。

また、投与前の Hb 値又は投与前の血小板数が低値の患者では、「Hb 安定化」及び輸血の回避が得られにくい傾向にあること（表 25 及び表 26）、現段階では、AA や MDS を併発した PNH と併発していない PNH とで有効性に差があるとの情報は得られていないことを確認した。

以上より、投与前の輸血量の多い患者、Hb 値又は投与前の血小板数が低値の患者において「Hb 安定化」が達成されにくい傾向は示唆されるものの、「PRBC 輸血単位数」の減少傾向は示されていることを考慮すると、治療効果が得られていない訳ではないと考えられる。したがって、主要な試験成績を参考に、患者毎に臨床上求められる治療効果と安全性（「(5) 安全性について」の項参照）を踏まえた上で、適切な患者に投与することが必要になるものとする。

特に、TRIUMPH 試験で対象とされていなかった患者層については、溶血抑制作用は認められているものの、「Hb 安定化」等の治療効果に及ぼす影響を確認した試験は実施されていないことから、製造販売等調査等で引き続き情報収集を行い、必要に応じて、臨床現場へ情報提供することが適切と考える。

なお、体重の関与については、現在照会中である。

#### 6) 本薬の長期投与時の有効性について

52 週まで投与が継続された SHEPHERD 試験における LDH 値の推移を表 27 に示した。

＜表 27 SHEPHERD 試験における LDH 値の推移＞

週	0 週 (投与前)	1 週後	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	26 週後	52 週後
例数	97 例	94 例	97 例	96 例	95 例	95 例	96 例	94 例
LDH 値 (U/L)	2,051.0 [537.0, 5,245.0]	580.0 [158.0, 3,166.0]	351.0 [149.0, 1,933.0]	262.5 [93.0, 1,208.0]	284.0 [118.0, 3,381.0]	277.0 [120.0, 4,147.0]	270.0 [98.0, 2,944.0]	269.0 [106.0, 2,117.0]

中央値 [最小値, 最大値]

機構は、表 27 から、SHEPHERD 試験において、LDH 値の低下作用は持続していたため、本薬の溶血抑制作用は持続すると考えた。

なお、提出された海外臨床試験（TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001）を併合解析した LDH 値の推移及び輸血量の推移については、現在照会中である。

#### 7) 本薬の効果不十分例について

機構は、主な臨床試験（TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001）のうち C07-001 試験のみで本薬の効果が認められず投与が中止された患者が 2 例認められたことから、その原因について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

C07-001 試験において、LDH 値を指標とした薬力学的反応が 2 例において認められなかった。当該 2 症例の血清を用いた *in vitro* 検査の結果、血清中の補体活性は本薬により阻害されなかったが、本薬とは構造がわずかに異なる抗 C5 抗体（ALXN-Ab）を用いた検査では溶血活性の阻害が確認された。このため、C5 の機能的変異により本薬が結合しない可能性が考えられたが、原因は明らかになっておらず、さらに当該患者の血清中の C5 について、詳細な検討を実施する予定である。

機構は、効果不十分例が国内臨床試験のみで認められていることから、有効性に対する国内外差が存在する可能性も否定できないと考えるが、原因は明確になっていないため、製造販売後調査等も含めて引き続き無効例に関する情報収集を行い、必要に応じて臨床現場へ情報提供を行う必要があると考える。また、この 2 例を除き、表 23 及び表 27 に示すように、本薬投与開始 1 週間後には LDH 値の低下が確認されていることから、投与 1 週間後に LDH 値の低下が認められない場合には、投与継続の要否を検討する必要があると考える。

なお、海外の製造販売後において効果不十分例が認められているため（表 32）、その詳細については、現在申請者に照会中である。

#### 8) TE に対する有効性について

TE は PNH における主な死因の一つとされており、血管内容血による遊離 Hb 濃度の上昇に起因する血小板活性化が、血栓形成の一因となると考えられている。海外の単一施設における PNH 患者 163 例を対象にした観察期間（中央値 [最小値, 最大値]）が 6 年 [0.2 年, 38 年] のレトロスペクティブな調査において、過去に TE を発症しておらず、かつ、ワルファリンが投与されていない 67 例では、511.5 人・年で 19 件の TE の発現が認められたため、PNH における TE 発現率は 3.7 件/100 人・年と推定されている（Blood 102: 3587-3591, 2003）。一方、一般集団における TE 発現率は 5.04 件/10,000 人・年とされており（Eur J Vasc Endovasc Surg 25: 1-5, 2003）、PNH 患者では TE 発現率が高いことが示唆されている。

本薬の TE に及ぼす効果について、TRIUMPH 試験における TE の発現は、プラセボ群で 1 件、本薬群で 0 件であった。また、TE 発現率は、プラセボ群では投与前（過去の全期間の既往歴から算出）は 2.34 件/100 人・年、投与後は 4.38 件/100 人・年であったのに対し、本薬群では投与前は 5.18 件/100 人・年、投与後は 0.00 件/100 人・年であった。また、海外臨床試験（TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001 及び E05-001）の本薬群を併合したときの TE の発現率は、本薬投与前では 7.37 件/100 人・年であったのに対し、投与後では 1.07 件/100 人・年であった。

一方、国内で実施された C07-001 試験では、29 例中 5 例に 5 件の TE の既往があり、投与前の TE 発現率は 1.66 件/100 人・年であったが、3 ヶ月の試験期間中 TE は認められなかった。

機構は、上記の結果は、TE の発現頻度を検討することを目的とした試験成績に基づくものではなく、血液凝固阻止剤の併用状況等に関する背景情報の詳細が不明である等、他の要因の影響も否定できないと考えるが、海外臨床試験では本薬投与前に比べて投与後に TE の発現率が低下する可能性が示唆されていることは確認した。PNH 患者における TE の発症抑制はその生命予後に与える影響も大きいと考えられるが、その一方で、日本人の PNH 患者では海外の PNH 患者よりも TE の発現率が低く TE による死亡率も低いことが報告されていることから (Medicine 83: 193-207, 2004、「(2) PNH の国内外差について」の項参照)、日本人 PNH 患者と欧米の PNH 患者との間には TE の抑制によって得られる臨床上の利益に差異がある可能性があると考え。したがって、製造販売後調査において、TE 発現の有無や血液凝固阻止剤の併用状況、その他の TE のリスク因子等に関する情報を収集し、国内外差も検討した上で必要に応じて医療現場へ情報提供することが適切であると考え。

#### 9) 急性溶血発作時における有効性について

PNH 患者では、感染症や外傷に伴って急性溶血発作が発現することが知られていることから、機構は、急性溶血発作時に本薬を投与した経験の有無、及び急性溶血発作時に本薬を投与することの可否について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PNH 患者を対象とした臨床試験において、感染及び外傷を伴う急性溶血発作の発現後に本薬の投与が開始された患者はいないが、海外の製造販売後に、出産後に急性溶血発作を発現し、本薬の投与を開始した PNH 患者の事例が報告されている。当該患者は急性溶血クリーゼによる急性腎不全のため透析を受けたが、本薬投与後に LDH 値は正常範囲となり、腎機能が正常化したため透析が中止された。その後退院し、外来で本薬の投与を受けたが、その後の情報は不明である。

一方、本薬投与中に感染や外傷による溶血 (breakthrough hemolysis) が生じた場合について、TRIUMPH 及び SHEPHERD 試験では計 2 例の PNH 患者に本薬投与中に外傷に関連した激しい溶血が認められたが、本薬投与は継続されていた。したがって、本薬投与中に急性溶血発作が発現したときでも、医師の判断で慎重に投与を継続することが可能と考える。

機構は、急性溶血発作時の本薬投与について、理論的には非発作時と同様に有効性は期待できると考えられるものの、投与経験は非常に限られ、有効性及び安全性に関する情報が不足していることから、急性溶血発作が発現した際の治療を目的として本薬の投与を推奨することは困難であると考え。ただし、製造販売後に急性溶血発作の際に本薬が使用された症例を確認した場合には、情報収集を行い、必要に応じて、急性溶血発作時の対応について臨床現場へ情報提供することが重要と考える。

## (5) 安全性について

機構は、本薬の安全性について、TRIUMPH 試験における本薬群とプラセボ群との比較、長期投与時の安全性等について以下の通り検討を行った結果、臨床試験成績からは特に頭痛の発現に注意が必要であることを確認した。さらに、本薬投与時には髄膜炎菌を含む莢膜形成細菌に対する感染リスクの上昇が推測されることから、髄膜炎菌感染リスクの問題について、海外製造販売後の発現状況も含めて確認した（「4）髄膜炎菌感染症について」の項参照）。特に髄膜炎菌に対する対策は本薬の安全性上重要な問題であり、本薬の投与に際しては、臨床上得られるベネフィットとリスクを慎重に検討した上で投与が行われる必要があり、その旨厳重な注意喚起を行うと共に、安全管理体制を十分に整える必要があると考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 1) TRIUMPH 試験の本薬群における安全性について

TRIUMPH 試験において、プラセボ群に比べて本薬群で発現率が 5.0%以上高かった有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎、背部痛及び疲労であった（表 15）。また、重篤な有害事象に特段の差異は認められなかった。

申請者は、頭痛については、本薬により血管内容血が抑制されたことにより遊離 Hb 濃度が低下し、遊離 Hb に捕捉される一酸化窒素（NO）が減少したために、増加した遊離 NO の作用で血管が拡張し、頭痛が発現したと考察している。また、鼻咽頭炎、背部痛及び疲労についての考察は、現在申請者に照会中である。

機構は、本薬群に特異的な重篤な有害事象は認められなかったこと、プラセボ群と比較して頭痛、鼻咽頭炎、背部痛及び疲労の有害事象発現率が高い傾向にあったものの、高度の事象としては、頭痛がプラセボ群及び本薬群に 1 例ずつ認められ、また、頭痛以外にはいずれも高度な事象は認められなかったことから、頭痛に対する注意は必要であるが、プラセボ群を対照とした TRIUMPH 試験の結果からは、本薬による有害事象は忍容可能であると考ええる。

### 2) 長期投与時の安全性と患者背景が安全性に与える影響について

TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001 試験の投与開始 12 週後までに認められた有害事象、並びに海外臨床試験（TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001 及び E05-001）の成績を併合し、全投与期間において認められた有害事象のうち、いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象を表 28 及び表 29 に示した。また、投与開始 12 週後までで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、SHEPHERD 試験の貧血 3.1%（3/97 例）のみであり、海外臨床試験（TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001 及び E05-001）の成績を併合し、全投与期間において認められた重篤な有害事象のうち、2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 30 に示した。表 30 に示した重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、発熱 2.6%（5/195 例）、頭痛 1.5%（3/195 例）、ウイルス感染 1.0%（2/195 例）及び敗血症性ショック 1.0%（2/195 例）であった。

<表 28 投与開始 12 週後までにいずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

	TRIUMPH		SHEPHERD		C07-001	
	プラセボ群 (44 例)	本薬群 (43 例)	本薬群 (97 例)	本薬群 (29 例)	本薬群 (29 例)	本薬群 (29 例)
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	84.1%	37	93.0%	40	85.6%	83
頭痛	20.5%	9	39.5%	17	45.4%	44
鼻咽頭炎	11.4%	5	18.6%	8	11.3%	11
悪心	6.8%	3	14.0%	6	11.3%	11
下痢	6.8%	3	4.7%	2	6.2%	6
嘔吐	6.8%	3	4.7%	2	7.2%	7
発熱	4.5%	2	2.3%	1	5.2%	5
湿疹	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
浮動性めまい	11.4%	5	2.3%	1	6.2%	6

<表 29 海外臨床試験の全投与期間にいずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象 (併合解析)>

	プラセボ群 (44 例)		本薬群 (195 例)			プラセボ群 (44 例)		本薬群 (195 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	90.9%	40	99.0%	193	浮動性めまい	11.4%	5	15.4%	30
頭痛	27.3%	12	51.3%	100	咽喉頭疼痛	9.1%	4	14.4%	28
鼻咽頭炎	18.2%	8	42.1%	82	四肢痛	2.3%	1	14.4%	28
上気道感染	22.7%	10	30.8%	60	腹痛	11.4%	5	12.8%	25
悪心	11.4%	5	25.1%	49	不眠症	6.8%	3	11.8%	23
下痢	11.4%	5	22.1%	43	便秘	4.5%	2	11.8%	23
背部痛	9.1%	4	20.0%	39	ウイルス感染	11.4%	5	11.3%	22
発熱	4.5%	2	16.9%	33	尿路感染	9.1%	4	11.3%	22
嘔吐	11.4%	5	16.4%	32	挫傷	6.8%	3	11.3%	22
関節痛	9.1%	4	15.9%	31	インフルエンザ様疾患	2.3%	1	11.3%	22
咳嗽	9.1%	4	15.9%	31	筋肉痛	2.3%	1	10.8%	21

海外試験：TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001 及び E05-001

<表 30 海外臨床試験の全投与期間にいずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象 (併合解析)>

	プラセボ群 (44 例)		本薬群 (195 例)			プラセボ群 (44 例)		本薬群 (195 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	20.5%	9	25.6%	50	血小板減少症	0.0%	0	1.0%	2
発熱	2.3%	1	3.6%	7	腹痛	0.0%	0	1.0%	2
ウイルス感染	2.3%	1	2.6%	5	胆石症	0.0%	0	1.0%	2
貧血	2.3%	1	2.1%	4	ウイルス性胃腸炎	0.0%	0	1.0%	2
頭痛	0.0%	0	2.1%	4	敗血症性ショック	0.0%	0	1.0%	2
椎間板突出	0.0%	0	1.5%	3	癌腫	0.0%	0	1.0%	2
PNH	6.8%	3	1.0%	2	腎結石症	0.0%	0	1.0%	2
蜂巣炎	2.3%	1	1.0%	2	急性腎不全	0.0%	0	1.0%	2
溶血性貧血	0.0%	0	1.0%	2	好中球減少症	4.5%	2	0.5%	1

海外試験：TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001 及び E05-001

また、本薬は C5 の抗体であり、免疫機能に影響を及ぼす可能性が考えられたため、悪性腫瘍の発現状況について検討した。

海外の製造販売後調査 (2007 年 3 月 16 日～2009 年 4 月 1 日) において、良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む) が 19 件 (急性骨髄性白血病 3 件、MDS 3 件、皮膚癌 2 件、急性白血病 1 件、基底細胞癌 1 件、脳新生物 1 件、子宮内膜癌第 1 期 1 件、肝の悪性新生物 1 件、白血病 1 件、肺腺癌 1 件、リンパ腫 1 件、偽リンパ腫 1 件、腎癌 1 件及び子宮平滑筋腫 1 件) に認められているが、現時点では、本薬との関連性は明確になっていない。

一方、機構は、患者背景による安全性プロファイルの差異について、申請者に、TRIUMPH 試験、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験成績を基に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

C07-001 試験では海外試験と比較して鼻咽頭炎、頭痛、湿疹等の有害事象発現率が高い傾向にあったことについて、診断基準に国内外差があると考えられるため、その差異に臨床的な意義はないと考える。

背景因子として、本薬投与前の体重、年齢、PNH タイプⅢ赤血球クローンの割合及び網状赤血球数について検討したが、有害事象の発現の程度に臨床的に意義のある一定の傾向は認められなかった。

一方、性別については、男性に比べ女性では、頭痛、悪心、背部痛及び腹痛の有害事象の発現率が高い傾向が認められたが、原因は不明である。また、本薬投与開始前1年間におけるPRBC輸血単位数が少ない患者、ベースラインのHb値が低い患者、血小板数が低い患者、並びにAA又はMDSを併発している患者では、頭痛の発現率が高くなる傾向が認められたが、各臨床試験における結果は一貫していなかった。

機構は、本薬の有害事象について、以下のように考える。

PNH患者を対象とした国内外の臨床試験において、投与開始12週後までの安全性については、プラセボ群に比べて本薬投与群では頭痛の発現率が高く、その多くが投与5週目までに発現している（主な臨床試験〈TRIUMPH、SHEPHERD及びC07-001〉の本薬群における頭痛の発現率、投与開始5週後まで34.7%〈68/169例〉及び投与開始6～12週後7.7%〈13/169例〉）。認められた頭痛はほとんどが軽度又は中等度であったが、12週以降も含む全期間（C02-001、E02-001、X03-001、TRIUMPH、SHEPHERD、E05-001及びC07-001）では重度の頭痛が4.9%（11/224例）に認められ、また、重篤な頭痛が1.8%（4/224例）に認められているため、特に投与初期における注意喚起が必要である。

また、頭痛以外で、12週以降も含む全期間における発現頻度が10.0%以上で、かつ、2例以上に認められた高度の有害事象は発熱のみであり、また、重篤な発熱も3.6%（8/224例）に認められているため、頭痛と同様に、注意が必要であると考え。その他に臨床上注意が必要な有害事象は特段認められなかったこと、また、本薬の投与期間が長期になるにつれて発現頻度が増加、又は重症化するような事象も現時点において認められていないことを確認した。ただし、本薬の長期投与の経験は限られていること、また本薬は免疫機能に影響を及ぼす可能性があることから、白血病を含む悪性腫瘍の発生に与える影響も含めて、製造販売後には長期投与中に発現した事象について情報収集を行い、必要に応じて、臨床現場へ情報提供することが重要と考える。

一方、臨床試験の症例数が限られており、患者の背景因子による影響も含めて国内外の安全性の比較を詳細に行うことは困難であることから、国内外で安全性プロファイルに差異が存在する可能性を否定することはできないが、提出された試験成績からは本薬の忍容性に大きく影響するような差異が存在する徴候は認められていないと考える。

また、本薬の投与を制限する、又は特に慎重な投与が必要と考えられる背景因子は特定されていないが、引き続き情報収集を行い、必要に応じて情報提供する必要があると考える。

なお、国内臨床試験（C07-001及びE07-001）及び海外臨床試験（TRIUMPH、SHEPHERD、

C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001) の成績を併合した際の安全性 (有害事象及び重篤な有害事象) について、現在確認中である。

### 3) 海外の製造販売後データについて

PNH 患者を対象とした臨床試験 (C07-001、E07-001、TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001) で認められた有害事象と海外での製造販売後 (2007 年 3 月 17 日から 2009 年 4 月 1 日まで) に認められた有害事象及び重篤な有害事象を比較した。累積使用例数は、PNH 患者を対象とした臨床試験で 281.03 人・年、海外の製造販売後で 1,249 人・年であった。いずれかの群で 5.0 件/100 人・年以上に認められた有害事象を表 31 に、いずれかの群で 1.0 件/100 人・年以上に認められた重篤な有害事象を表 32 に示したが、新たな安全性上の問題点は認められなかった。

<表 31 臨床試験又は海外製造販売後調査のいずれかで 5.0 件/人・年以上に認められた有害事象>

有害事象	臨床試験		海外製造販売後調査		有害事象	臨床試験		海外製造販売後調査	
	件/100 人・年	件数	件/100 人・年	件数		件/100 人・年	件数	件/100 人・年	件数
頭痛	40.0	115	19.5	244	便秘	8.0	23	0.2	3
鼻咽頭炎	32.7	94	4.5	56	尿路感染	7.6	22	1.7	21
上気道感染	20.8	60	0.7	9	筋肉痛	7.6	22	1.0	13
悪心	19.1	55	5.8	73	インフルエンザ様症状	7.6	22	0.6	8
下痢	16.3	47	2.7	34	挫傷	7.6	22	0.6	8
背部痛	13.6	39	4.8	60	ウイルス感染	7.6	22	0.5	6
発熱	12.5	36	6.2	77	疲労	7.3	21	6.6	83
嘔吐	12.2	35	3.0	37	鼻出血	6.6	19	0.7	9
関節痛	11.1	32	2.6	32	上腹部痛	5.6	16	1.2	15
咳嗽	11.1	32	1.4	18	口唇ヘルペス	5.6	16	0.4	5
浮動性めまい	10.8	31	2.6	33	そう痒	5.2	15	1.2	15
四肢痛	10.1	29	1.8	23	インフルエンザ	5.2	15	1.0	12
咽喉頭疼痛	9.7	28	0.0	0	Hb 値減少	0.0	0	9.7	121
腹痛	8.7	25	3.4	42					

<表 32 臨床試験又は海外製造販売後調査のいずれかで 1.0 件/人・年以上に認められた重篤な有害事象>

重篤な有害事象	臨床試験		海外製造販売後調査		重篤な有害事象	臨床試験		海外製造販売後調査	
	件/100 人・年	件数	件/100 人・年	件数		件/100 人・年	件数	件/100 人・年	件数
発熱	2.8	8	4.0	50	肺炎	0.3	1	1.0	13
ウイルス感染	1.7	5	0.4	5	疼痛	0.3	1	1.0	12
頭痛	1.4	4	3.0	38	Hb 値減少	0.0	0	4.6	57
貧血	1.4	4	2.2	28	疲労	0.0	0	2.2	27
腹痛	0.7	2	1.7	21	血中 LDH 増加	0.0	0	1.4	17
呼吸困難	0.3	1	1.8	22	無力症	0.0	0	1.3	16
背部痛	0.3	1	1.5	19	死亡	0.0	0	1.2	15
敗血症	0.3	1	1.1	14	効果不十分	0.0	0	1.1	14
尿路感染	0.3	1	1.1	14	血小板数減少	0.0	0	1.1	14

製造販売後調査を踏まえた、本薬の安全性に関する申請者の見解を現在確認中であるが、機構は、海外の製造販売後において、臨床試験と比較して著しく高い頻度で認められる事象は特段認められていないと考える。ただし、海外において、効果不十分例が認められているため、現在、その詳細を照会中である。

#### 4) 髄膜炎菌感染症について

##### ① 本薬による髄膜炎菌感染症の発症リスクについて

本薬は終末補体複合体 (C5b-9) の形成を阻害するが、莢膜多糖体を有する髄膜炎菌は終末補体複合体 (C5b-9) により溶菌されるため、遺伝性疾患である後期補体成分欠乏症 (late complement component deficiency : 以下、「LCCD」) と同様に、本薬投与時には髄膜炎菌に対し易感染性を示すと考えられる。LCCD 患者における髄膜炎菌感染症発症リスクは、欠損する終末補体成分 (C5b-9) の種類により異なるが、健康成人と比較して 1,400～10,000 倍に上昇することが報告されており (Clin Microbiol Rev 4: 359-395, 1991; J Pediatr 114: 260-264, 1989)、本薬投与を受けた患者でも同程度のリスクがあると予想される。

一方、本薬の臨床開発は 19 年 から PNH 以外の疾患を対象に開始され、髄膜炎菌ワクチンの接種を実施せずに合計 716 例の患者に本薬が投与されたが、特発性膜性糸球体腎炎患者を対象にした E99-044 試験において、髄膜炎菌感染による髄膜炎が 1 例に認められた。米国 Alexion 社は本薬の作用メカニズムに基づく潜在的な感染リスクを考慮し、以降の臨床試験においては、本薬投与前に髄膜炎菌ワクチン接種を必須とすることを決定した。なお、欧米の本薬の添付文書では、投与 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチンの接種を実施し、以後定期的な再接種が必須であること、また、髄膜炎菌ワクチンが接種されていない場合は、本薬の投与は禁忌とする旨が記載されている。ただし、本薬投与を受けた患者において髄膜炎菌ワクチン接種による髄膜炎菌感染症発症リスクの低減は検証されていない。

機構は、本薬投与時には、その作用機序から髄膜炎菌感染症発症リスクの上昇が推測されること、臨床試験において髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした経緯、及び本薬が既に承認されている欧米の添付文書では本薬投与前の髄膜炎菌ワクチンの接種が必須とされていることを確認した。

一方、本邦では髄膜炎菌に対するワクチンが未承認であること等の状況から、申請者は、本邦での本薬の使用に際する髄膜炎菌感染症に対する安全対策として、髄膜炎菌ワクチンの接種を必須とはせず、海外でも実施されている髄膜炎菌感染症発症によるリスクを低減するための方策を講じ、髄膜炎菌感染症発症を早期に発見し、適切かつ迅速な措置を行う体制を確立すると説明している。

機構は、髄膜炎菌感染症とその安全対策については本薬の安全性上の重要な問題と捉え、以下の②～⑤に示すように髄膜炎菌感染症の疫学、本薬投与時の髄膜炎菌感染の状況、髄膜炎菌ワクチンの効果及び髄膜炎菌感染症に対する対応について検討を行った。

##### ② 髄膜炎菌感染症の疫学について

###### i) 髄膜炎菌感染症の概要

申請者は、髄膜炎菌感染症の発症リスク因子、臨床所見、治療法について、以下のよう

に説明している。

髄膜炎菌感染症については、明らかな発症リスク因子として LCCD が知られているが、その他の因子として、髄膜炎菌の保菌状態、4 歳以下の小児、接触感染のリスクが高い集

団生活が挙げられている。

髄膜炎菌感染症の臨床所見については、発熱、頭痛、羞明、項部硬直、精神状態の変化、痙攣、悪心、嘔吐、紫斑・点状出血等が挙げられ、通常、これらの症状は急性に発現する。また、紫斑・点状出血が認められた際は、低血圧、ショックや多臓器不全を併発する劇症型髄膜炎菌性敗血症等、致死率の高い全身性症状を呈するため、注意が必要である。

治療法について、髄膜炎菌感染症は血液・髄液培養検査を以て確定診断を行うが、急速進行性の経過を辿ることもあるため、髄膜炎菌感染症が疑われる場合には、検査結果を待たずに発症早期から第三世代セフェム系抗生物質の投与を開始することが重要である。一般的に髄膜炎菌感染症の抗生物質に対する感受性は良好であるが、発症した場合の致死率は10%前後と高く（IASR 26: 33-34, 2005）、仮に治療が奏効しても10～15%には重篤な後遺症が認められる。

また、髄膜炎菌の血清型の違いが髄膜炎菌感染症の予後に与える影響について、各血清型別の致死率は、イスラエルではB型7.3%（3/41例）、C型10.5%（2/19例）及びW135型0.0%（0/6例）（Infection 27: 261-264, 1999）、スウェーデンではB型11%、C型12%、Y型17%及びW135型8%であることが報告されており（Scand J Infect Dis 40: 734-744, 2008）、血清型により著しく致死率が異なる傾向は認められず、すべての血清型に対し十分な注意を払う必要があると考える。

なお、本薬投与時の髄膜炎菌に対する感染リスクの程度、感染症発症頻度、予後等に関する情報は明確になっていない。

## ii) 髄膜炎菌感染症の国内外差について

申請者は、髄膜炎菌感染症の保菌率、発症率、血清型等に関する国内外差について、以下のように説明している。

髄膜炎菌の保菌率について、本邦の健康成人では0.64%と推定されており、諸外国（英国16.7%、ノルウェー9.6%、イスラエル16%）と比較して低率であることが報告されている（J Med Microbiol 53:657-662, 2004; Lancet 359: 1829-1831, 2002; Epidemiol Infect 122: 51-57, 1999; J Clin Microbiol 32: 323-330, 1994）。

また、本邦においては、1945年前後には4,000例を超える髄膜炎菌感染症症例が報告されていたものの、1969年以降、年間100例未満まで減少し、1990年代には年間10例未満となっている。1999年の感染症予防法の施行以降は年間8～22例の発症数であり、1999年4月から2004年12月までの調査において、82例が髄膜炎菌感染症を発症し、うち8例が死亡しており（IASR 26: 33-34, 2005）、致死率は約10%であることが示唆されている。一方、米国における疫学調査では、人口10万人当たりの年間発症率は1989年から1991年にかけては1.3例から0.9例に減少、1992年～1996年では0.8例から1.0例に増加、1997年は0.8例及び1998年は0.9例であったと報告されており（J Infect Dis 180: 1894-1901, 1999）、また、致死率は約10%であることが示唆されている（Emerg Infect Dis 9: 355-361, 2003）。

髄膜炎菌の血清型について、本邦において1974～2003年に収集された182例の血清型

は、B 型 56.5%、Y 型 21.4%、W135 型 0.5%及び血清型不明 21.4%であり（IASR 26: 36-37, 2005）、1999 年 4 月から 2004 年 12 月に収集された 82 例の血清型は、B 型 26.8%、Y 型 18.3%、A 型 3.7%、C 型 1.2%、血清型不明 50.0%であったことが報告されている（IASR 26: 33-34, 2005）。また、米国において 1992 年から 1996 年に収集された 807 例の血清型は、C 型 35%、B 型 32%、Y 型 26%であったが、そのうち Y 型は 1992 年には 10.6%、1996 年には 32.6%と、増加傾向を示していた（J Infect Dis 180: 1894-1901, 1999）。

以上のように地域や年代により保菌率、発症率及び血清型に差が認められる。

PNH 患者を対象とした本薬の臨床試験では、髄膜炎菌の保菌状態に関する情報は収集しておらず、また、海外の製造販売後においても本薬投与開始前に髄膜炎菌感染の検査を行っていないため、髄膜炎菌の保菌状態に関する情報は得られていない。

なお、PNH 患者での髄膜炎菌の保菌状態が一般的な集団と異なることを示唆する報告は認められない。

i) 及び ii) を踏まえて、機構は、以下のように考える。

提示された報告から、諸外国に比し、本邦の一般集団では髄膜炎菌の保菌率が低く、発症率が低いと予想されることは理解できるが、髄膜炎菌は保菌者の上気道からの飛沫により容易に伝播することから、保菌率が低い本邦においても本薬投与時の髄膜炎菌感染症発症のリスクは重要な問題であると考え。また、髄膜炎菌感染症発症時の臨床経過が一般的に急速であり、致死率が 10%前後と高く、後遺症が出現する頻度も高いことから、髄膜炎菌感染症には十分な注意喚起と対策が必要であると考え。

### ③ 臨床試験及び海外の製造販売後における髄膜炎菌感染症の発症状況及び経過について

申請者は、本薬の臨床試験及び製造販売後における髄膜炎菌感染症の発症状況について、以下のように説明した。

20 年 月 日までに、臨床試験において本薬が投与された計 911 例のうち、髄膜炎菌感染症が 3 例に認められた。また、海外の製造販売開始から 20 年 月 日時点における本薬の累積使用例数は 1,030 人・年と推定されているが、髄膜炎菌感染症は 6 例に認められた（20 年 月 日から 20 年 月 日までの periodic safety update report）。本薬投与時に認められた髄膜炎菌感染症の概略を表 33 に示した。

機構は、以下のように考える。

髄膜炎菌感染症発症者のうち、特発性膜性糸球体腎炎の 1 例を除き、総ての患者で髄膜炎菌ワクチンが接種されていた。臨床試験の 2 例はワクチン接種時期が不明であったが、製造販売後発症例の 6 例のうち 4 例はワクチンがカバーしていない血清型の B 型に感染したこと、残りの 2 例は 4 価（血清型 A、C、Y 及び W135）のワクチンを接種していたにも拘らず血清型 Y 型又は C 型の菌に感染していたことから、ワクチン接種によっても髄膜炎菌感染症の発症を完全に予防することはできないことが示唆されている。ただし、血清型 Y 型及び C 型の髄膜炎菌感染症を発症した 2 歳の米国女性及び 3 歳の英国男性の症例では、それぞれ、初回ワクチン接種より 3 年後の再接種後 1 ヶ月という短期間での発症、及び接

種 27 ヶ月後での発症であったことから、ワクチン接種が無効と明確に判断することはできないと考える。

本薬投与時のワクチン接種の髄膜炎菌感染症発症予防効果に関して、ワクチン非接種例との比較がなされていないため十分明らかではないこと、臨床試験及び海外製造販売後において髄膜炎菌ワクチンを接種していても髄膜炎菌感染症を発症した例が報告されており、ワクチン接種例であっても髄膜炎菌感染症を発症しうる状況があることを確認した。また、抗生物質により治療を行うことでほとんどの例で回復しているが、死亡例や後遺症が認められた例もあり、髄膜炎菌感染症を発症した場合には、重大な転帰に至る可能性があることを確認した。

＜表 33 臨床試験及び製造販売後に認められた髄膜炎菌感染症例＞

	患者背景 (原疾患、発症国、性別、年齢)	接種した ワクチンの 血清型	感染した 髄膜炎菌の 血清型	発症までの期間		事象	初期治療 (抗生物質)	転帰	本薬継続の 有無 ワクチン 再接種
				ワクチン 接種後	本薬 開始後				
臨床試験	特発性膜性糸球体腎炎 米国 女性 1歳	接種せず	A	—	—	髄膜炎	セフトリアキソン バンコマイシン アンピシリン	回復 (後遺症あり)	不明
	PNH 米国 男性 1歳	A、C、 Y、W135	B	不明	11 ヶ月	敗血症	セフトリアキソン バンコマイシン	回復	不明
	PNH スペイン 女性 1歳	A、C	B又は Y又は W135	不明	13 ヶ月	敗血症	セフトリアキソン	回復	不明
	PNH 米国 女性 1歳	A、C、 Y、W135	B	6 ヶ月	4 ヶ月	髄膜炎	セフトリアキソン	回復	継続
	PNH アイルランド 男性 1歳	C	B	6 ヶ月	5 ヶ月	敗血症	セフォタキシム ベンジルペニシリン ゲンタマイシン メトロニダゾール	死亡	—
	PNH 米国 女性 1歳	A、C、 Y、W135	Y	初回接種より 3年後、 再接種より 1ヵ月後	2 ヶ月	敗血症	セフトリアキソン	回復	不明
製造販売後	PNH 英国 男性 1歳	A、C、 Y、W135	B	3 ヶ月	2 ヶ月	感染症	セフトラジウム	回復	継続
	PNH デンマーク 男性 1歳	C	B	12 ヶ月	9 ヶ月 (本薬中止後 36日目)	敗血症	セフトラジウム	回復	中止
	PNH 英国 男性 3歳	A、C、 Y、W135	C	初回接種より 27 ヶ月	21 ヶ月	敗血症	セフトリアキソン	回復	継続
									再接種

#### ④ 髄膜炎菌ワクチンの効果について

現在海外で使用されている 4 価の髄膜炎菌ワクチンの予防効果について、製剤の添付文書に記載された有効性を表 34 にまとめた。

＜表 34 海外で承認されている 4 価の髄膜炎菌ワクチンの有効率＞

商品名	年齢	血清殺菌作用による有効率			
		A	C	Y	W-135
Menactra	2～3 歳	57%	62%	84%	53%
	4～10 歳	69%	81%	98%	69%
	11～18 歳	100%	99%	98%	99%
	18～55 歳	100%	99%	91%	97%
Menomune ACYW135	2～12 歳	72%	58%	90%	82%
Menomune ACYW135	2～3 歳	55%	30%	57%	26%
	4～10 歳	48%	38%	84%	68%
	11～18 歳	100%	99%	100%	99%
	18～55 歳	99%	98%	97%	99%
Mencevax ACWY	2～5 歳	90.9%	78.6%	100%	92.9%
	6 歳以上	100%	99%	100%	100%

一方、海外で承認されている 4 価の髄膜炎菌ワクチン以外のワクチンの開発状況について、申請者は、以下のように説明した。

血清型 B 型に対する髄膜炎菌ワクチンの開発状況について、菌株特異的な防疫対策のために、一部の地域（キューバ、ブラジル、チリ、アルゼンチン、ニュージーランド等）でのみ [ ]（ [ ] 社）及び [ ]（ [ ] 社）の 2 剤が市販されており、また、現時点で [ ] の第Ⅲ相臨床試験が海外で進行中であるという情報を得ているが、詳細は不明である。

機構は、以下のように考える。

髄膜炎菌感染症を繰り返すロシア人の LCCD 患者 45 例を対象にした 3～8 年間の調査において、45 例のうち 31 例に 4 価（血清型 A、C、Y 及び W135）の髄膜炎菌ワクチンが接種され、ワクチン接種群では非接種群に比して生存率が改善したことが報告されていることから（Vaccine 21: 4437-4447, 2003）、LCCD 患者と同様に C5b-9 の形成が阻害される本薬投与時においても、ワクチン接種の有効性は期待できる可能性があると考ええる。しかし、一方で、「② 髄膜炎菌感染症の疫学について ii）髄膜炎菌感染症の国内外差について」の項に記載したように、国内では血清型 B 型が多数を占めていると考えられること（1974～2003 年に収集された 182 例の血清型のうち B 型 56.5%、1999 年 4 月から 2004 年 12 月に収集された 82 例の血清型のうち B 型 26.8%、また、米国において 1992 年から 1996 年に収集された 807 例の血清型のうち B 型 32%）、また、海外で一般的に使用されている 4 価の髄膜炎菌ワクチンについてはギラン・バレー症候群等の有害事象の発現が報告されていることから（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55: 1120-1124, 2006）、本邦の PNH 患者に対するワクチン接種の臨床上的メリットについては検討を要すると考える。

#### ⑤ 本邦における髄膜炎菌感染症に対する対応について

機構は、髄膜炎菌感染症は、適切かつ迅速に診断及び治療が実施されれば対処が可能な感染症ではあるものの、重症化・死亡に至る可能性がある疾患であることから、その診断及び治療は可及的速やかに行われるべきであると考ええる。そのため、本薬の使用に際しては、本薬の使用が推定される血液内科専門医への十分な情報提供と共に患者に対する啓発

は必須であると考え、申請者の計画している髄膜炎菌感染症によるリスクを低減する方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外では、髄膜炎菌感染症の発症リスクを最小限に抑えるための手段として、髄膜炎菌ワクチンの接種とともに、発症が疑われる症例の早期検出、早期治療が重視されており、医療従事者及び患者に対して情報提供用資材等を用いた教育が実施されている。また、患者が携帯する「患者安全性カード」をPNHの治療を担当する医師以外の受診も含め、受診毎に提示することを求めている。

本邦での製造販売後においては、PNHが希少な疾患であることから、本薬は治験施設と同程度の規模の医療機関で投与されると想定され、そのような施設ではPNH及び髄膜炎菌感染症の診断と治療に必要な体制は整っていると考えられるが、髄膜炎菌感染症に対する治療体制が十分ではない医療機関で使用される場合には、髄膜炎菌感染症に対する治療体制が十分に整った近隣の医療機関と予め連携体制をとることとする。PNHに関する情報とともに髄膜炎菌感染症に関する情報を網羅した医師用及び患者用資材を作成し、PNH患者における髄膜炎菌感染症対策のための体制を整える予定である。

なお、添付文書の警告の項で「髄膜炎菌感染症に関し、十分な説明をすること」と記載して注意喚起し、禁忌の項で「髄膜炎菌感染症の症状を呈している患者」を、また、使用上の注意の慎重投与の項で「髄膜炎菌感染症の既往歴のある患者」を記載することで、髄膜炎菌感染に対する注意喚起を行うこととする予定である。

機構は、髄膜炎菌感染リスクに対する対応について、以下のように考える。

髄膜炎菌感染症の初期症状は非特異的なものが多く、急速に進行し重篤化し得ること、後遺症の発生や死亡に至る可能性もあることを踏まえると、髄膜炎菌感染症に対する対策は十分に行うべきであると考え。本薬の作用機序から髄膜炎菌の感染リスクが上昇することが推測されること、C07-001試験も髄膜炎菌ワクチンの接種下で実施されたこと、海外では本薬投与時に髄膜炎菌ワクチンの接種が必須となっていることから、髄膜炎菌感染症リスクを低減させるために、髄膜炎菌ワクチンの接種は、本邦においても髄膜炎菌感染症に対する期待される方策の一つとして利用できる可能性はあると考える。しかし、現在、日本人での有効性及び安全性が確認され、承認された髄膜炎菌ワクチンはなく、また、i) 国内での感染報告比率の比較的高い血清型B型に対して、現在海外で使用されている主な4価ワクチン（血清型A型、C型、Y型及びW135型）の接種では期待できる有効性に限界があると考えられること、ii) 一部の地域で使用されている血清型B型のワクチンも含め、いずれのワクチンも本薬投与時の髄膜炎菌感染症の発症リスク減少については検証されていないこと、iii) PNH患者を対象とした臨床試験及び海外の製造販売後調査において、ワクチンが接種されていたにもかかわらず、当該ワクチンでカバーされる血清型も含めて髄膜炎菌感染症が認められたこと、等の点から、仮にワクチンを接種した場合にあっても、髄膜炎菌感染症を発症し得る状況にある。

以上より機構は、髄膜炎菌発症によるリスクを可能な限り低減させるためにはワクチン

接種を行うことも一つの手段となり得る可能性があるが、仮にワクチン接種を行っても完全に予防することはできないことを考えると、髄膜炎菌ワクチンの接種の有無に拘らず、現在国内で執り得るワクチン接種以外の方策をまず講じる必要があると考える。髄膜炎菌感染症発症によるリスクを低減させるために、髄膜炎菌発症後の対策を十分に構築し、医療従事者及び患者に対し本薬のリスク・ベネフィットを十分に情報提供し、医療従事者及び患者の双方が理解した上で、本薬投与を開始すべきであると考え。また、髄膜炎菌ワクチン接種の要否については、今後も国内外で情報を積極的に収集し、検討を続ける必要があると考える。

##### 5) その他の感染症について

TRIUMPH 試験、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験の投与 12 週間後まで、また、PNH 患者を対象とした試験 (C07-001、E07-001、TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001) の全試験期間における感染症の発現割合を表 35 に示した。

＜表 35 国内外の臨床試験における感染症の発現割合＞

	投与 12 週間後まで								全試験期間					
	TRIUMPH 試験				SHEPHERD 試験		C07-001 試験		TRIUMPH 試験		海外臨床試験		国内臨床試験	
	プラセボ群 (44 例)		本薬群 (43 例)		本薬群 (97 例)		本薬群 (29 例)		プラセボ群 (44 例)		本薬群 (195 例)		本薬群 (29 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
感染症	68.2%	30	55.8%	24	45.4%	44	62.1%	18	77.3%	34	92.8%	181	75.9%	22
重篤な感染症	6.8%	3	0.0%	0	1.0%	1	3.4%	1	11.4%	5	13.8%	27	10.3%	3

TRIUMPH 試験 (試験期間: 26 週間)

国内臨床試験 (試験期間: 最大 38 週間): C07-001、E07-001 (中間報告)

海外臨床試験 (試験期間: 最大 206 週間: TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001 (中間報告))

機構は、感染症の発現頻度について、プラセボ群と本薬群、また、投与開始 12 週間後までではあるが、国内外で大きな差はないことを確認した。

また、機構は、髄膜炎菌以外に特に注意が必要とされる感染症の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬は、C5 に対する特異的抗体であり、微生物のオプソニン化及び免疫複合体のクリアランスに必須の早期補体成分 C3b の形成を阻害することなく、終末補体複合体 C5b-9 の形成を阻害することから、終末補体成分により除去される被包性細菌 (特に髄膜炎菌) を除き、その他の一般的な感染リスクは上昇させないと考えられている。このことは PNH 患者を対象とした臨床試験において、感染症の全体的発症率及び重症度が、本薬群とプラセボ群で同様であったことから、示唆されていると考える。

一方、本薬が髄膜炎菌以外の感染症の発症リスクに与える影響について、感染症専門家及び治験参加医師の意見を聴取した結果、本薬投与による肺炎球菌又はインフルエンザ桿菌等の莢膜形成細菌に対する感染リスクは否定できないとの回答を得ており、また、補体欠乏症を有する患者における莢膜形成細菌感染症の発症頻度は欠乏している補体にもよるが、C5-9 欠乏患者において、ナイセリア属について 57% (151 例)、肺炎球菌について 0.8% (2 例) 及びインフルエンザ桿菌について 0% (0 例) の頻度で発症したことが報告されている (Clin

Microbiol Rev 4: 359-395, 1991)。

申請者は、以上の点を考慮しても、本薬の作用機序から考えると肺炎球菌又はインフルエンザ桿菌等の莢膜形成細菌に対する感染リスクの上昇の可能性があることから、患者向け及び医療従事者向けに、感染症に関する注意喚起を促す資料を作成するとともに、添付文書の使用上の注意において「全身性の感染症を有する患者」を慎重投与の対象とすることとしている。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績では、本薬による感染症発症リスクの上昇に関する明確な傾向は認められなかったものの、対象患者数が限られており、また、本薬投与により莢膜多糖体に作用する終末補体複合体の形成が阻害されるため、理論的には髄膜炎菌のみならず、肺炎球菌及びインフルエンザ桿菌による感染リスクが増す可能性がある。なお、C5b-9 が欠乏している患者においては、ナイセリア感染症の発症頻度に比して肺炎球菌及びインフルエンザ桿菌感染症の発症頻度が低い傾向が認められるが、これらの細菌に対する感染リスクの増加を完全に否定することは困難と考える。

以上を踏まえ、添付文書の使用上の注意の慎重投与の項に、感染症を有する患者を記載することに問題はないと考える。また、患者向け及び医療従事者向けの資料を作成し、感染症全般に対する注意喚起を促すことも必要であると考え。加えて、製造販売後調査等において、感染症の発生頻度、重症度及び転帰に関して情報を収集し、新たな知見が得られた場合には医療従事者及び患者に対し適切に情報提供する必要があると考える。

#### 6) 投与時反応について

本薬は抗体製剤であるため、投与時反応の発現が懸念されることから、機構は、投与時反応に対する予防・対応方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臨床試験では投与時反応に対する対処方法は特に設定せず、医師の判断で予防及び発症時の対応を行っていた。TRIUMPH 試験で 1 例、SHEPHERD 試験で 3 例に、軽度から中等度の投与時反応が認められたが、本薬の一時休薬や対症療法で回復し、その後も本薬投与前に予防処置を行うことにより本薬投与は継続可能であった。

推奨される方法として、投与速度を遅くする（600mg 投与時には 5mg/分まで、900mg 投与時には 7.5mg/分まで）、ヒスタミン<sub>H<sub>1</sub></sub>受容体拮抗薬、ヒスタミン<sub>H<sub>2</sub></sub>受容体拮抗薬、ステロイド剤の投与等が考えられる。また、本薬投与後は少なくとも 1 時間、投与時反応が発現した患者又は投与時反応の既往のある患者については少なくとも 2 時間、医療機関において安全性を確認すべきである。

機構は、投与時反応に対し推奨される予防方法及び反応出現時の対応方法について適切に情報提供を行うとともに、製造販売後においては投与時反応の発現の有無、投与速度との関係、発現時の対処法及び予防方法について情報収集を行い、必要に応じて、医療現場へ情報

提供を行うことが適切と考える。

#### 7) 免疫原性及びヒト抗ヒト抗体 (HAHA) について

申請者は、本薬投与時の免疫原性及び HAHA の発現状況について、以下のように説明した。

本薬の PNH 患者を対象とした海外臨床試験及び PNH 以外の患者を対象とした海外臨床試験における HAHA の発現状況を表 36 に示した。国内臨床試験である C07-001 試験では HAHA の発現は認められておらず、E07-001 試験 (中間報告) では未だ解析が実施されていない。なお、中和抗体の発現については、その測定法が開発中であるため、検討されていない。

＜表 36 本薬投与による HAHA 反応＞

	PNH 患者を対象とした臨床試験				PNH 以外の患者を対象とした臨床試験 <sup>a)</sup>				合計			
	プラセボ群		本薬群		プラセボ群		本薬群		プラセボ		本薬	
測定患者数	44 例		151 例		206 例		677 例		250 例		828 例	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
HAHA 反応陽性	2.3%	1	1.3%	2	5.3%	11	3.8%	26	4.8%	12	3.4%	28
IgM 反応陽性	—	—	0.7%	1	2.4%	5	1.0%	7	2.0%	5	1.0%	8
IgG 反応陽性	2.3%	1	1.3%	2	3.4%	7	3.0%	20	3.2%	8	2.0%	21
IgG 及び IgM 反応陽性	—	—	—	—	0.5%	1	0.1%	1	0.4%	1	0.1%	1

<sup>a)</sup> 関節リウマチ、特発性膜性糸球体腎炎、皮膚筋炎、乾癬患者を対象とした臨床試験

HAHA 陽性患者の安全性について、TRIUMPH 試験及び SHEPHERD 試験では投与 26 週以内にそれぞれ 1 例に HAHA 陽性例が認められ、TRIUMPH 試験の 1 例では凝血異常、頭痛及び血腫が、SHEPHERD 試験の 1 例では発熱及び鼻咽頭炎が認められた。TRIUMPH 試験のプラセボ群の 1 例も HAHA 陽性となったが、測定誤差や夾雑物が影響したと考えられている。なお、HAHA 測定法は改良されており、海外臨床試験で用いた方法よりも国内臨床試験で用いた方法の方が検出感度は上昇している。なお、C07-001 試験で用いられた測定のための試薬が 2010 年末に入手不可能になるため、2010 年 1 月には、新測定法に移行することを予定している。

機構は、HAHA 陽性と有害事象の発現との関係は現時点では不明であると考え。製造販売後には、HAHA の発現に関連する可能性がある投与時反応等の有害事象が認められた場合、本薬の効果が消失した場合等には、必要に応じて HAHA 測定を行い、HAHA に関する情報を収集し、必要に応じて医療現場へ情報提供することが適切であると考え。

#### 8) 本薬投与中止時の安全性について

本薬を投与された患者の血管内には溶血が阻止された PNH タイプⅢ赤血球クローンが蓄積し、その存在比が増加するため (TRIUMPH 試験と SHEPHERD 試験の併合における PNH タイプⅢ赤血球の割合 (中央値): ベースライン 31.7%、8 週後 46.5% 及び 26 週後 51.5%)、本薬の投与を中止した際に重篤な溶血発作が発現する可能性がある。機構は、これまでの本薬投与中止例の経過、及び中止後に必要な方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PNH 患者を対象とした国内外の臨床試験では、効果不十分、有害事象の発現等により計 13 例で本薬の投与を中止している。また、海外の製造販売後には 67 例の投与中止例が報告されており、うち 51 例で投与中止後の情報を入手している。投与中止後の「重篤な溶血」を、事象発現時の LDH 値がベースラインを超え、かつ、① 事象発現後 1 週間以内に PNH タイプⅢ赤血球クローンの割合が 25%以上減少、② Hb 値が 5.0g/dL 未満又は事象発現後 1 週間以内に 4.0g/dL を超える減少、③ 狭心症や TE の発現、④ 精神状態の変化、⑤ 血清クレアチニン濃度が 50%上昇、のいずれかに該当する事象と定義したとき、臨床試験及び製造販売後の本薬投与中止例において、当該定義に該当する重篤な溶血は報告されていない。

しかし、理論的には重篤な溶血が発現するリスクが否定できないため、製造販売後には、重篤な溶血の発現を監視するために、本薬投与中止後は少なくとも 8 週間は追跡を行う計画である。なお、本薬中止後に重篤な溶血が出現した場合には、PRBC 輸血、本薬の再投与や交換輸血等を考慮すべきであると考ええる。

機構は、現時点では本薬投与中止後に申請者の定義に該当する重篤な溶血が生じた患者は認められていないものの、理論的には重篤な溶血発作が発現するリスクが存在することから、本薬投与中止に伴うリスク、中止例の経過観察の必要性について、医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬中止後の適切な対処法は確立していないため、個別の患者の症状に応じて医師が対応することでやむを得ないと考えるが、製造販売後には、本薬中止後の経過と対応について情報を収集し、必要に応じて、医療現場に中止に伴うリスク及び対処法について情報提供することが適切であると考ええる。

#### (6) 効能・効果について

申請時の効能・効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)」とされていた。

機構は、本薬の効能・効果について以下のように考える。

TRIUMPH 試験では「Hb 安定化」及び「PRBC 輸血単位量」において、プラセボ群に対する優越性が検証され、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験では投与前と比較したときの LDH の低下効果が認められた。これらの試験成績及びそのサブグループ解析の結果から、本薬投与により PNH 患者における溶血抑制効果は認められると考えられるが、臨床的治療効果と捉えられる Hb 値の安定化及び PRBC 輸血単位量の減少については、TRIUMPH 試験のみでしか確認されていない。したがって、機構は、提出された資料において、PNH 患者における溶血抑制効果は認められているものの、それによる治療上の効果が確認されているのは TRIUMPH 試験の対象患者、すなわち、輸血頻度が比較的高く、骨髓機能が比較的保たれている患者に限られていると考える。

また、TRIUMPH 試験においても、PNH 患者で临床上重大な問題とされている TE の発現頻度や生命予後については確認されておらず、本薬による溶血の抑制、貧血の改善が最終的な生命予後の改善に結びつくかは明らかにされていない。

一方、安全性については、臨床試験において重大な問題は認められていないものの、本薬投与の潜在的リスクとして、莢膜形成細菌である髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌

等に対する感染リスクの上昇、投与中止時の重篤な溶血発作発現リスクが指摘されている。

したがって、本薬投与に際しては、本薬投与が対症療法であること、現時点で生命予後の改善効果は確認されていないことを考慮した上で、得られる治療効果と潜在的リスクを十分吟味し、適切な患者を対象とすることが必要であると考ええる。

以上より、効能・効果としては、「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」等とし、臨床試験で対象とされた PNH タイプⅢ赤血球クローンの存在比が 10%以上の患者で、かつ輸血頻度が高い患者が対象となることを明記すること、並びに TRIUMPH 試験の対象患者において Hb 値の安定化と輸血量の減少効果が検証されている旨を添付文書で情報提供するとともに、臨床上の有益性が潜在的リスクを上回ると考えられる患者に投与するよう注意喚起することが適切であると考ええる。

さらに、TRIUMPH 試験での患者選択基準や本薬の急性溶血発作に対する効果は確認されていないことについても適切に情報提供する必要があると考える。

なお、TE の発現頻度については、海外の継続投与試験において抑制効果を示唆する成績も得られてきていることから、PNH の病態に関する国内外差を踏まえた上で、今後も情報を集積し検討することが望ましいと考える。

以上、本薬の効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意等、本薬の投与対象に関する情報提供の方策については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## (7) 用法・用量について

申請者は、PNH 患者を対象とした臨床試験における用法・用量の設定根拠、及び申請用法・用量を設定した経緯について、以下のように説明した。

本薬の開発初期に実施した関節リウマチ患者を対象とした試験において、8mg/kg を毎週投与したときに総ての患者で血清中の C5 活性は完全に阻害されたが、2 週間隔投与に移行した際には、数名の患者で C5 濃度の回復が認められた。その後、理論的には本薬濃度 35µg/mL によりヒト血清中の C5 と完全に結合できると考え、また、関節リウマチ、特発性膜性糸球体腎炎等の患者を対象とした臨床試験成績に基づき、本薬の血清中濃度として 35µg/mL を有効性モニタリングの指標と考えた（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (i) 血清中本薬濃度と溶血作用との関連について」の項参照）。

固定用量の 600mg 投与により 8mg/kg 投与時に相当するトラフ濃度を維持できることがシミュレーションにより確認されたことから、PNH 患者を対象とした C02-001 試験においては用量を固定用量とし、試験期間中に C5 活性を完全に抑制できるだけの血清中本薬濃度を維持することを目的として、600mg を毎週 4 回投与した後 900mg を 2 週に 1 回投与する用法・用量を採用した。C02-001 試験成績に基づき、35µg/mL 以上の血清中トラフ濃度を維持できる用法・用量を検討するため、11 例の PNH 患者から得られたモデルパラメータを用いてシミュレーションを行い、投与レジメンの確認を行った。最終的に、TRIUMPH 試験、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験において、本薬血清中濃度と溶血活性との関係を確認し、本薬の用法・用量を確立した。

機構は、本薬の用法・用量について、以下のように考える。

当該用法・用量が設定された経緯については理解するものの、本薬の血清中濃度が 35µg/mL 以上に維持されたとしても、十分な溶血抑制作用が得られない患者も認められること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 血清中本薬濃度と溶血作用との関連について」の項参照）、PNH 患者において申請用法・用量以外の用法・用量は検討されていないことから、提示された用法・用量が最適化されているか検討できるだけの情報がなく、用法・用量の適切性について疑問はあると考える。しかし、PNH 患者を対象とした本薬の主要な臨床試験である TRIUMPH 試験において有効性が検証されていること（「(4) 有効性について」の項参照）、C07-001 試験において同じ用法・用量で日本人においても溶血抑制作用が示唆されていること、安全性も忍容可能であることから、用法・用量として、TRIUMPH 試験、C07-001 等で用いられた用法・用量を設定することはやむを得ないと判断した。

本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## (8) 小児、妊婦及び授乳婦への使用について

### 1) 小児に対する使用について

申請者は、本薬の小児に対する投与について、以下のように説明している。

国内臨床試験（C07-001）では 12 歳以上の小児患者を対象としたものの、12 歳以上 18 歳未満の患者は組み入れられなかった。

海外の製造販売後に小児で投与された事例は 34 例であり（2009 年 8 月 24 日現在）、PNH 患者 17 例、非典型的溶血性尿毒症症候群患者 14 例、骨髄移植拒絶反応に対し使用された患者 1 例、腎移植患者 1 例及び膜性増殖性糸球体腎炎Ⅱ型患者 1 例であった。報告された有害事象のうち 2 例以上の患者に認められた有害事象は頭痛 2 例のみであり、成人患者における安全性プロファイルと大きく異なることはなかった。

一方、小児患者を対象とした本薬の開発について、2009 年より米国及び欧州で、小児及び青年期 PNH 患者約 6～8 名（2～17 歳）を対象に、薬物動態、薬力学及び安全性を検討する臨床試験（M07-005 試験）を実施する予定であるが、本邦の患者の登録予定はない。また、青年の非典型的溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験が、米国及び欧州で進行中である。当該疾患の小児患者を対象とした試験も計画中であり、本邦の患者の参加は検討中である。

機構は、現時点において、小児患者における本薬投与経験は非常に限られていることを確認した。PNH の発症年齢から、患者は主に成人と考えられるが、小児における発症例も存在するため、本邦の小児患者に対しても開発を行うことが望ましいと考える。

なお、海外の製造販売後調査における有害事象の重篤度及び本薬との因果関係、並びに、本邦の小児 PNH 患者を対象とした臨床試験の予定については、現在申請者に照会中である。

### 2) 妊婦及び授乳婦に対する使用について

機構は、臨床試験や海外の製造販売後調査における、妊婦への本薬投与例について、申請

者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の臨床試験及び製造販売後調査（2009年8月15日時点まで）における本薬投与患者の妊娠に関する報告は表37のとおりである。

＜表 37 臨床試験及び製造販売後調査における妊娠例＞

		処置及び転帰
臨床 試験	E02-004（閼膈リウマチ）	本薬の投与中断、人工妊娠中絶
	SHEPHERD	本薬の投与中断、人工妊娠中絶
	TRIUMPH	本薬の投与中断、帝王切開により妊娠 39 週目に健康乳児出産
	E05-001	本薬の投与中断、帝王切開により妊娠 38 週目に健康乳児出産
	E05-001	本薬の投与中断、正常分娩により妊娠 39 週目に健康乳児出産
	C02-001 及び E05-001	本薬の投与継続、妊娠 38 週目に健康乳児出産（おそらく正常分娩）
製造販売後調査		本薬の投与を中断したが溶血のため妊娠中に再開、帝王切開による健康乳児出産（双生児） （妊娠産物稽留が持続したため、出産後に出血が発生）
		本薬の投与継続、妊娠 8～9 週目に自然流産
		本薬の投与中断し、妊娠 30 週目に投与再開、妊娠 36 週目に帝王切開による健康乳児出産（双生児）
		本薬の投与中断、 重度 AA、重度血小板減少症、大腸菌敗血症と関連する重度好中球減少症のため妊娠中絶 （剖検による胎児異常は認められず、また、妊娠中絶から 27 日後に同種骨髄移植を実施）
		本薬の投与継続、正常分娩による健康乳児出産
		本薬の投与継続、妊娠 27 週目に帝王切開による早産
		本薬の投与継続が不明、 腸管虚血、その後の肺炎、敗血症性ショック及び呼吸不全のため妊娠 27 週目に帝王切開するが乳児死亡
		本薬の投与継続、2009 年 3 月現在妊娠 1 ヶ月
		本薬の投与中断、2009 年 3 月現在妊娠第 1 期
		本薬の投与中断したが、妊娠第 3 期に再開予定、2009 年 3 月現在妊娠 7 週目
		本薬の投与継続、自然流産
		本薬の投与継続が不明、治療的流産
		本薬の投与継続、2009 年 4 月現在妊娠約 8～10 週目
		本薬の投与継続、妊娠 27 週目で帝王切開による早産

また、妊娠第 3 期、周産期及び出産後に本薬及び低分子ヘパリン投与が行われた PNH 患者において、妊娠 30 週目から出産 3 ヶ月後まで有害事象が認められなかったことが報告されている（Leuk Res 33: e4-e5, 2009）。

本薬のヒトにおける乳汁移行性については不明であるものの、IgG はヒトの乳汁に移行すると考えられることから、本薬が乳汁分泌される可能性は否定できず、欧州の添付文書に倣い、添付文書において「治療中及び治療後 5 ヶ月間は授乳を中止する」旨を記載する予定である。

機構は、以下のように考える。

妊婦に対する本薬の投与経験は非常に限られていることを確認し、現時点における情報からは、胎児に及ぼす影響は不明であると考ええる。

また、乳汁移行性に関して注意喚起する必要があると考ええるが、授乳中止期間を 5 ヶ月間とすることについては、TRIUMPH試験、SHEPHERD試験、E05-001 試験及びC07-001 試験における $t_{1/2}$ （1-コンパートメントモデルにより解析された推定値）の最大値（566.9 時間（23.6 日））から 5 ヶ月後には血中からほぼ消失しているとは考えられるものの、5 ヶ月とする根拠が明確ではないため、添付文書において、期間は明記する必要はないと考える。

本薬は長期的に継続投与される薬剤であり、製造販売後には妊婦や授乳婦に対して投与さ

れる可能性もあることから、上述の通り情報が限られており乳汁移行の可能性のある旨を注意喚起すると共に、妊婦及び胎児、並びに授乳婦及び乳児に及ぼす影響について情報を収集し、必要に応じて、適切に医療現場へ提供する必要があると考える。

### (9) 製造販売後調査等について

申請者は、表 38 に示した製造販売後調査骨子（案）を提示している。

＜表 38 製造販売後調査計画骨子（案）＞

目 的	未知及び重篤な副作用の検出 長期使用時の安全性及び有効性 PNH の患者の経過（病状の経過、予後等）に及ぼす本薬投与の影響
調査実施期間	8 年間（長期使用の調査として 3 年以上）
予定症例数	全例
対象患者	PNH 患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景（既往歴〈TE、その他〉、基礎疾患〈AA、MDS、その他〉、PNH 罹患期間、合併症〈主要血管事象、肝機能障害・腎機能障害、その他〉）</li> <li>本薬投与状況（中止理由を含む）</li> <li>併用薬（ステロイド剤、免疫抑制剤、血液凝固阻止剤、その他）</li> <li>有害事象</li> <li>有効性（LDH 変化量、QOL の改善〈疲労、腹痛、呼吸困難、嚥下障害〉、Hb 値の変化量、PRBC 輸血単位数）</li> <li>投与中止後 8 週間の経過（溶血発作の発現等）</li> <li>悪性腫瘍を含む重要な事象（髄膜炎菌感染症、入院及び死亡等重篤な転帰につながる感染症、死亡、中止後の重篤な溶血、妊娠、TE 及び悪性腫瘍）</li> </ul> <p>＜重点調査項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>感染症の発現</li> </ul>

米国 Alexion 社では疫学調査として PNH registry を実施しており、必要な修正を加えて製造販売後調査としたい。

機構は、上記以外に、以下の①～③に関する情報も収集する必要があると考える。投与中止後の状況の確認、TE の発現に対しては、重点調査項目とする必要があると考える。また、本薬は希少疾病用医薬品であり、本邦における本薬の投与経験は非常に限られていることから、製造販売後には承認条件として全例を対象とした調査を実施する必要があると考える。製造販売後の検討事項については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

なお、海外で実施されている PNH registry の概要については、現在照会中である。

- ① PNH タイプⅢ赤血球クローンの推移について
- ② HAHA に関する情報について
- ③ 小児及び妊産婦に使用された場合の安全性について

## Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

## 2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 C07-001：5.3.5.2-6 及び試験番号 E07-001：5.3.5.2-7）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において治験審査委員会が手順書に従って運営されていなかった事例（治験依頼者より通知された副作用等報告にかかる治験継続の可否及び説明文書の改訂が迅速審査されていたこと）、治験実施計画書からの逸脱（胸部 X 線検査の一部未実施）が認められた。さらに、治験依頼者において、上記の副作用等報告にかかる治験審査委員会の運営についてのモニタリング報告書に不備が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと、機構は判断した。

## IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の PNH 患者における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は C5 に対する抗体であり、PNH における新たな治療を提供するものであるため、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、以下の点については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

- ・ 審査方針について
- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 髄膜炎菌感染症に対する対応について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

## 審査報告 (2)

平成 22 年 2 月 18 日

### I. 申請品目

[販 売 名]           ソリリス点滴静注 300mg (ソリリス点滴静注用 300mg から変更)  
[一 般 名]           エクリズマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者 名]       アレクシオン ファーマ株式会社  
[申請年月日]       平成 21 年 3 月 31 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

#### (1) 品質について

機構は、申請者に照会中であった事項を含め、以下の検討を行った結果、市販用製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

##### 1) ジスルフィド結合の不均一性の評価に関して

機構は、ジスルフィド結合変化体の定量的な管理が困難であることは理解できるものの、本薬の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性を踏まえて、ジスルフィド結合変化体の不均一性を管理する必要性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ジスルフィド結合変化体は、既知のロット中にも存在していると考えられることから、これまでの臨床試験や海外における投与経験を踏まえると、ジスルフィド結合変化体为本薬の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性は低いと予想される。しかしながら、ジスルフィド結合変化体の不均一性の差異が本薬の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないため、今後、各ジスルフィド結合変化体の存在比を定量的に測定する方法を開発し、規格値を設定する予定である。

機構は、現時点で規格として設定されていないものの、これまでの投与経験及び本薬の臨床上の必要性を踏まえ、今後試験方法を開発し管理する予定であるとする、申請者の回答を了承した。

##### 2) 免疫原性のある糖鎖の管理について

本薬には免疫原性を有する Neu5Gc 及び  $\alpha$ Gal (Gal $\alpha$ 1-3Galを含む) を持つフコシル化パイアンテナ型N-結合型糖鎖が結合していることから、機構は、糖鎖構造及びその不均一性が本薬の安全性へ与える影響について、また、Neu5Gc含量を規格として設定する必要性及び $\alpha$ Gal含量の規格値の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の糖鎖は、Fc 領域の内側に存在し、生体内分子に認識されないと考えられること、これまでに本薬の投与時にアナフィラキシーショック等の有害事象は認められていないこと、及び HAHA が認められた患者はわずかであることから（「審査報告(1) 4. 臨床に関する資料(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (5) 安全性について 7) 免疫原性及びヒト抗ヒト抗体 (HAHA)」の項参照）、当該糖鎖が本薬の免疫原性に影響を及ぼす可能性は低いと考えている。

本薬の糖鎖構造及びその不均一性は、原薬の規格として設定されている糖鎖プロファイル及び  $\alpha$ Gal 含量上限値により管理できると考えており、現在のところ、Neu5Gc 含量を規格として設定する予定はないが、今後得られる安全性情報から、糖鎖に起因すると考えられる有害事象が認められた場合には、糖鎖に係る規格値を見直す予定である。なお、現行の  $\alpha$ Gal 含量の規格値は、欧米における規格設定時点（2008 年 7 月）で得られていたロット分析結果（2005 年 7 月までに製造された原薬 10 ロット）に基づいて設定されたが、最近製造されたロット分析結果を踏まえて、今後規格値の見直しが必要であるか、検討する。

機構は、現段階で、Neu5Gc 及び Gal $\alpha$ 1-3Gal の免疫原性については完全に明らかになっていないものの、これまでの投与経験を踏まえて、現行の規格値で管理されている限りにおいては、糖鎖構造が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断し、回答を了承した。ただし、今後得られる安全性情報によっては糖鎖に係る規格値の見直し等についても検討していく必要があると考える。

### 3) C5 結合測定試験法について

機構は、20 年 月に切り替えられた新試験法で分析された臨床試験用製剤及び市販用製剤の力価の実測値及び投与経験を踏まえ、規格値の妥当性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

新試験法で分析された市販用製剤 ロットの力価は、871,237～1,149,500BU/mg で、現行の規格値（700,000～1,300,000BU/mg）の範囲内であり、また、現時点では、新試験法で分析された市販用製剤への切替えに伴う新たな有害事象は認められていないことから、新試験法の性能は旧試験法と同等であり、同一の規格値を使用することが可能であると考えている。なお、現段階で分析結果が限られているため、今後の製造実績を踏まえて、規格値の見直しが必要であるか、検討する。

機構は、回答を了承した。

### 4) 製剤の規格及び試験方法について

申請者は、欧米では製剤の規格及び試験方法に設定されている IEF 及び溶血性試験を本邦では製剤の規格及び試験方法に設定していないことについて、以下の理由により当該試験を本邦で実施することが困難であるとし、製剤の出荷時に実施する IEF 及び溶血性試験結果を以て本邦で製造販売する製剤の品質を担保できると説明している。

- ・ 試験操作に技術の蓄積を要すること
  - ・ 本邦に輸入される限られた製剤ロットにより当該試験法の精度及び再現性を維持し、恒常的に試験を実施することが困難であること
  - ・ 溶血性試験で使用する試薬（ニワトリ赤血球等）を本邦で調達する目途が立たないこと
- なお、出荷試験後の製剤は十分な管理下で保管及び輸送され、輸送時のバリデーション及び輸送前後の製剤の品質評価の結果、品質に影響がないことを確認している。

機構は、申請者に以下のような対応を求めた。

本邦で IEF 及び溶血性試験を製剤の規格及び試験方法に設定することができないのであれば、現時点では海外で実施される当該試験を製剤の製造工程における工程内管理試験として設定すること。また、IEF は電荷の異なる分子種を検出可能な試験法であることから、規格及び試験方法として設定することが望ましく、試験が実施可能な体制を速やかに確立して、製剤の規格及び試験方法に設定すること。溶血性試験に関しては、申請時の資料で示されたバリデーション結果より、試験法の特性上ばらつきやすい傾向が認められること等から、本邦で実施することが技術的に困難であることは理解できるものの、本薬の生物学的効果（薬理効果）を発揮するための機能及びその程度を評価できる試験法であることから、将来、本邦で製剤の規格及び試験方法に設定できるよう検討すること。

申請者は、以下のように回答した。

現時点では両試験を工程内管理試験に設定する。また、IEF は承認後速やかに本邦で試験が実施可能な体制を確立し、製剤の規格及び試験方法に設定する予定である。さらに、溶血性試験は引き続き本邦で試験の実施が可能であるか検討する。

機構は、回答を了承した。

## 5) 生物由来原材料の生物由来原料基準への適合について

本薬の MCB と WCB の調製及び保存時、並びに細胞培養時の培地成分として生物由来原料基準（以下、「生原基」）に適合していない米国産 BSA が用いられていることから、機構は、BSA に関するリスク評価、本薬によるベネフィット及び切替え時期について説明するよう、申請者に求めた。なお、MCB と WCB の調製及び保存時に使用している米国産 BSA については、「生物由来原材料基準の一部改正について」（平成 16 年 7 月 5 日 薬食発第 0705001 号）に基づき、生原基を適用しない。

申請者は、以下のように回答した。

当該原材料を使用することによる伝達性海綿状脳症（以下、「TSE」）感染リスクについて、「医薬品等の原材料における地理的リスク及び部位のリスク」及び「製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク」による評価（「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」〈平成 15 年 8 月 1 日 薬食審査発第 0801001 号 薬食安発第 0801001 号〉）を行った結果、合計値は一定の安全性確保の目安と考えられる「-3 未満」であり、本薬投与における TSE 感染リスクは極めて低く、また、PNH の溶血に対し効果的な既存の治療法が存在しない現時点においては、本薬の医療上のベネフィ

ットは高いものであると考えた。現在、ニュージーランド産 BSA への切替えを検討しており、BSA の原産国切替えに係る承認事項一部変更承認申請は、平成 23 年第 4 四半期までに行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬による TSE 感染リスクは完全には否定し得ないものの、リスク評価の結果を踏まえると、そのリスクは極めて低いものであり、また、現時点では PNH の溶血に対し効果的な治療方法が存在しておらず、TRIUMPH 試験において本薬の溶血抑制効果による Hb 値の安定化及び輸血量の軽減が認められたことから、本薬は PNH の溶血に対し有効な治療法となると考えられる（ただし、安全性上の問題〈髄膜炎菌等に対し、感染リスクが理論的に上昇すること等〉を考慮して慎重に患者を選択する必要がある）。したがって、本薬の医療上の有用性は当該原材料を使用することによるリスクを上回ると考える。

以上より、生原基の第 4 の 1 の (5) に該当し、牛海綿状脳症 (BSE) 未発生国を原産国とする原材料へ切り替えられるまで、本薬の承認を待つ必要はないと考えるが、TSE の感染リスクを完全に否定し得ないことについて、添付文書で情報提供するとともに、本薬投与に際して患者に対し十分に説明する必要がある。

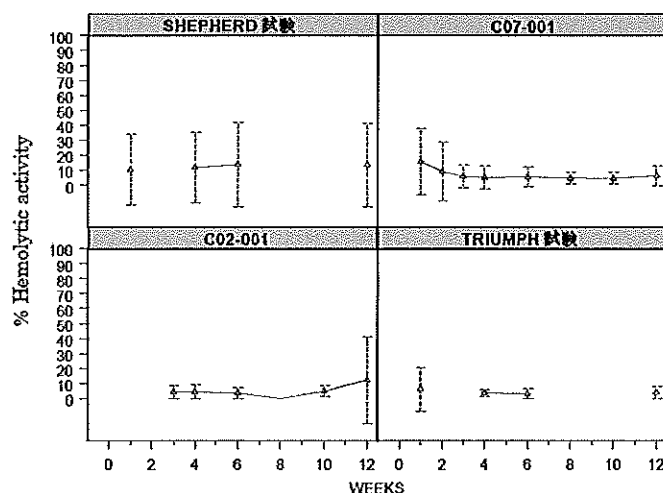
なお、以上の判断は、生原基に適合した原料を用いた製品が製造可能となった場合には、可及的速やかに生原基に適合した製品に切り替えることを前提としている。

## (2) 臨床薬理試験成績について

機構は、申請者に照会中であった事項について、以下のとおり確認し、本薬の効果における国内外差は大きなものではないと考えた。

### 1) 臨床試験における溶血活性の推移について

C02-001 試験、TRIUMPH 試験、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験における溶血活性の実測値の推移を図 4 に示したが、その結果に大きな差異は認められなかった。



<図 4 臨床試験 (C02-001、TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001) における溶血活性の推移>

### (3) 審査方針について

機構は、本申請の審査に際し、PNH は希少な疾患であり国内のみでの検証的な臨床試験は実施困難であること、また、PNH が後天的な遺伝子疾患であり本薬が C5 に対する抗体であるため、病態及び本薬の作用機序において民族差の影響を受けにくいと推察されることから、海外で実施された TRIUMPH 試験を主要な試験と位置付け、加えて、PNH における国内外の疫学的差異及び試験毎の患者背景等の差異を十分考慮したうえで、本薬の有効性及び安全性を補完するデータとして海外の SHEPHERD 試験及び国内の C07-001 試験の成績を用いて評価を行うこととした。

以上の機構の判断について、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 欧米の PNH 患者では临床上 TE の発現が問題になるが、本邦の PNH 患者では TE の発生は欧米に比べて少なく、また、造血不全や腎機能障害が問題となる場合が多い等、PNH の臨床症状及び死亡原因には国内外差があることが示されているため、本薬の溶血抑制作用から最終的に期待される臨床的意義は本邦と欧米では異なる可能性があると考えられる。しかし、本薬の溶血抑制作用という観点から有効性を評価する限りにおいては、民族差の影響を受けにくいと推察される。

### (4) 有効性について

機構は、有効性の主要評価項目として、TRIUMPH 試験において「Hb 安定化」及び「PRBC 輸血単位数」を設定したことは、PNH の主な病態が慢性的な血管内容血による進行性の貧血であることから、本薬の臨床的意義を立証する上で適切であったと判断した。本薬について、現時点では TE の発症、生命予後等に与える影響は明確にされていないものの、TRIUMPH 試験成績から、本薬投与により輸血不要なレベルに Hb 値を保ち、輸血の必要量を減少させることに對する有効性が示されたことから、本薬の溶血抑制作用について臨床的意義を示す結果が得られたと判断した。また、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験では、LDH 値の変化量から本薬の溶血抑制効果は示されているものの、「Hb 安定化」等の治療効果に及ぼす影響は確認されていないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

また、機構は、有効性に関して申請者に照会中であった事項について、以下のとおり確認し、本薬の有効性は期待できると考えた。

#### 1) 体重が及ぼす影響について

申請者は、TRIUMPH 試験、SHEPHERD 試験及び C07-001 試験において、体重が有効性及び安全性に影響を及ぼす傾向は特段認められなかったと回答し、機構はこれを確認した。

#### 2) 長期投与時の有効性について

提出された海外臨床試験 (TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001) を併合解析したときの LDH 値の推移及び輸血量の推移を表 39 及び表 40 に示した。機構は、本薬の継続投与により投与開始後 24 ヶ月まで溶血抑制作用が持続することが

示唆されていると考えた。

<表 39 海外臨床試験<sup>a)</sup>におけるLDH値の推移>

	投与前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	15ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後
例数	151例	150例	147例	107例	102例	11例	11例	11例
LDH 値 (U/L)	2,238.0 [511.8, 8,600.0]	364.8 [126.7, 2,594.0]	290.7 [111.7, 5,117.0]	299.7 [109.3, 1,192.3]	285.4 [103.0, 821.0]	528.5 [155.5, 755.0]	500.5 [157.5, 683.0]	532.0 [141.0, 740.0]

中央値 [最小値, 最大値]

<sup>a)</sup> TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A及びFE05-001

<表 40 海外臨床試験<sup>a)</sup>における輸血単位数の推移>

	投与前 <sup>b)</sup>	0~3ヵ月後	3~6ヵ月後	6~9ヵ月後	9~12ヵ月後	12~15ヵ月後	15~18ヵ月後	21~24ヵ月後
例数	151例	150例	147例	107例	102例	11例	11例	11例
輸血単位数	3.3 [0.0, 16.5]	0.0 [0.0, 16.0]	0.0 [0.0, 14.0]	0.0 [0.0, 12.0]	0.0 [0.0, 16.0]	2.0 [0.0, 6.0]	0.0 [0.0, 3.0]	0.0 [0.0, 5.0]

中央値 [最小値, 最大値]

<sup>a)</sup> TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A及びFE05-001

<sup>b)</sup> 投与前1年間の輸血単位数を4で除した

### 3) 効果不十分例について

海外の製造販売後において効果不十分例が14例認められているため(表32)、その詳細について申請者に確認した。

申請者は、以下のように説明した。

効果不十分と診断された患者14例のうち、投与が継続された患者は4例、投与が中止された患者は8例、及び投与継続に関する状況不明が2例であった。効果不十分と判断された理由としては、合併症が原因(AAやMDSの悪化等)と考えられた場合、投与量が不十分であった場合、ステロイドの減量とともに溶血発作が認められた場合、輸血が減少しなかった場合、敗血症により死亡した場合、等が挙げられた。なお、LDH値の変化は14例中6例で報告され、全例で本薬投与によりLDH値の低下が認められていた。

機構は、海外の製造販売後において効果不十分と報告された患者の情報に関して、本薬投与後にLDH値の低下が認められているにもかかわらず担当医師の判断で効果不十分と判断されている患者が認められること、国内臨床試験(C07-001)においては2例の患者でLDH値の低下が認められず効果不十分と判断されていることを踏まえると、製造販売後も引き続き効果不十分と判断された患者に関する情報を確認し、効果不十分と判断された理由及びその原因を検討することが必要であると考えた。

## (5) 安全性について

### 1) 本薬の安全性全般について

機構は、TRIUMPH試験において、本薬群ではプラセボ群と比較して頭痛、鼻咽頭炎、背部痛、疲労の有害事象発現率が高い傾向にあり<sup>†††</sup>、頭痛については特に投与初期における注意が必要と考えた。その他には、本薬群に特異的な重篤な有害事象は認められず、また、長期投与における特異的な有害事象は認められていないことから、本薬による有害事象は忍容可能であると判断した。

一方、本薬の作用機序から、終末補体成分により除去される莢膜形成細菌(特に髄膜炎菌)

<sup>†††</sup> 照会中であった、TRIUMPH試験でプラセボ群に比べ本薬群で鼻咽頭炎、背部痛及び疲労の発現頻度が高かった原因については、不明であると申請者は考察している

に対する感染症の発症リスクを上昇させる可能性があるため、感染症、特に髄膜炎菌感染症に対する注意が必要であると考えた（「2）髄膜炎菌感染症について」の項参照）。さらに、本薬投与中に蓄積した PNH タイプⅢ赤血球クローンにより本薬投与中止後には重篤な溶血発作の発生が懸念されるため、本薬投与中止に伴うリスク、中止例の経過観察の必要性について、医療現場へ適切に情報提供する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から概ね支持されたが、一部の専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬群では頭痛の発現頻度が高いが、髄膜炎菌感染症の初期症状でも頭痛が認められるため、頭痛の原因を鑑別することが必要になる場合も考えられる。海外における対応状況を確認し、頭痛に対する適切な対処法を検討し、情報提供する必要がある。
- ・ 理論的には、髄膜炎菌以外にも、肺炎球菌やインフルエンザ菌等の莢膜形成性の細菌感染症の発症リスクが高まる可能性がある。海外既承認国の肺炎球菌やインフルエンザ菌に対するワクチン接種の状況を確認した上で、今後も引き続き、製造販売後の国内外での感染症の罹患状況を確認し、必要に応じて対応することが適切と考える。
- ・ 本剤投与中止後には、理論的には重篤な急性溶血発作の発症リスクが増大するため、十分な注意喚起を行う必要があると考える。また、投与中止例について、中止後の情報を収集する必要があると考える。

機構は、本薬による頭痛と髄膜炎菌による頭痛の鑑別方法について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬による頭痛及び髄膜炎菌感染症による頭痛は、頭痛以外の症状が全くない場合には特異的な鑑別は困難であるものの、① 髄膜炎菌感染症の併発症状（発熱、嘔気・嘔吐、頸部又は背部硬直、発疹、精神錯乱、インフルエンザ様症状を伴う重度の筋肉痛及び羞明）の有無、又は、② 髄膜炎菌感染症による頭痛は解熱鎮痛薬が無効であること、で多くの場合、鑑別可能であると考えた。また、頭痛の原因を診断するため、必要に応じて、頭部叩打試験、頭部振盪試験、血管圧迫試験、神経圧迫試験、筋肉圧迫試験、緊張徴候の検査等を実施して、細菌性髄膜炎による髄膜刺激症状の有無を調べることも考慮する。

ただし、基本的には、専門医の判断で、感染症検査（血液培養及び腰椎穿刺等）が実施され、抗生物質が投与されることとなると考える。

また、機構は、海外既承認国の肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチン接種の状況を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験（C07-001）及び海外臨床試験（TRIUMPH 及び SHEPHERD）におけるワクチン接種状況を表 41 に示した。

また、2010 年 1 月 31 日時点の海外製造販売後のデータ（1,700 件の症例報告）では、約 1% の患者が、肺炎球菌及びインフルエンザ菌のどちらか、又は両方を接種されていた。

<表 41 国内外の臨床試験（TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001）における肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチン接種の状況>

臨床試験		患者数	ワクチン接種患者数	
			肺炎球菌	インフルエンザ菌
TRIUMPH	本薬群	43	0	2
	プラセボ群	44	0	2
SHEPHERD		97	2	22
C07-001		29	0	0

機構は、以下のように考える。

頭痛は、本薬投与時に海外臨床試験（TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001）では 51.3%（100/195 例）及び国内臨床試験（C07-001）では 58.6%（17/29 例）の患者に認められており、発現頻度が高い有害事象である。副作用による頭痛と髄膜炎菌感染症による頭痛との鑑別は重要であり、本薬投与時に頭痛が認められた場合には直ちに担当医に連絡するよう患者に理解させること、及び頭痛の鑑別に関する情報を患者及び医療従事者に対して十分に情報提供することが必要であると考えた。

また、肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチン接種については、海外の状況を踏まえると、現時点で肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチン接種が必須とまでは考えないものの、本薬を投与することにより肺炎球菌及びインフルエンザ菌による感染症の発症リスクを理論的に上昇させる可能性があるため、これらの感染症に対する注意喚起を行い、医師の判断により必要に応じてこれらのワクチンの接種を検討することで差し支えないと考えた。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書及び情報提供用資材において、専門委員からの指摘を踏まえた適切な情報提供及び注意喚起を行うよう申請者に指示したところ、適切に対応されたため、機構は、これらを了承した。

## 2) 髄膜炎菌感染症について

本薬の薬理作用から髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇する可能性があるため、髄膜炎菌感染症に対する対応の一環として、欧米では本薬投与時に髄膜炎菌ワクチンの接種が必須とされており（ワクチン非接種者は禁忌に該当）、また、TRIUMPH 試験、SHEPHERD 試験及び国内臨床試験（C07-001）も髄膜炎菌ワクチンの接種下で実施されていた。機構は、髄膜炎菌ワクチンの接種は、本邦においても期待される安全対策の一つとして利用できる可能性はあると考える。しかし、現時点で日本人での有効性及び安全性が確認され承認された髄膜炎菌ワクチンはないこと、国内での感染報告比率の比較的高い血清型 B 型に対しては、現在海外で使用されている主な 4 価ワクチン（血清型 A、C、Y 及び W135 型）の接種では期待できる有効性に限界があると考えられること等からも、髄膜炎菌ワクチン接種の可否については、今後も国内外で情報を積極的に収集し、検討を続ける必要があると考えた。また、髄膜炎菌感染症発症によるリスクを低減させるために、早期発見、抗生物質の早期投与開始等、髄膜炎菌感染症発症後の対策を十分に講じるとともに、医療従事者及び患者に対し本薬のリスク・ベネフィットを十分に情報提供し、医療従事者及び患者の双方が理解した上で、本薬を投与開始するべきであると考えた。

以上の機構の判断に対して、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ AA 及び MDS の合併により白血球数が減少している患者では感染症が問題になりやすく、

特に日本人患者では AA 及び MDS の合併例の割合が比較的多いことから、髄膜炎菌感染症が発生した場合は重篤化しやすい可能性が考えられる。

- ・ 本邦において、現在海外で使用されている主な髄膜炎菌ワクチンである 4 価ワクチンの効果が限定的であるとしても、一部には有効性が期待できることから、少なくとも、希望があれば髄膜炎菌ワクチンの接種が可能となる環境を構築するべきである。
- ・ 本邦における髄膜炎菌ワクチンの開発を前向きに進めるよう指導して欲しい。
- ・ 髄膜炎菌感染症は、早期発見、早期治療が適切になされれば、多くの場合対処は可能であると予想されるため、抗生物質による治療方法等、感染症に対する情報を十分に提供する必要があり、また、感染症に対する治療体制が整った医療機関と連携する必要がある。
- ・ 本薬の投与にあたっては、髄膜炎菌感染症のリスクについて医療関係者に十分な情報提供を行い、患者にも十分な説明と同意を得た上で開始する必要がある。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、本薬製造販売承認後の髄膜炎菌感染症に対する情報提供、髄膜炎菌ワクチン接種に対する対応策について、申請者の見解を求めた。

申請者は、本薬投与時の髄膜炎菌ワクチンの接種について、以下のように説明した。

- ① 海外のワクチン製造業者（XXXXXXXXXX社）と協力し、本邦において可及的速やかに、PNH 患者における髄膜炎菌感染症の予防を目的とする、4 価の髄膜炎菌ワクチン（血清型 A、C、Y 及び W135 型）（商品名：XXXXXXXXXX）の治験を開始する。
- ② 髄膜炎菌ワクチンが本邦で製造販売承認されるまでは、以下のように対応する。
  - i) 医師が本薬の投与が必要と判断する PNH 患者を特定し、当該患者に対して本薬投与に伴う髄膜炎菌感染症の発症リスク、並びに髄膜炎菌感染症の予防及び治療方法とその有効性及び安全性に関する情報提供を行う。
  - ii) 患者に髄膜炎菌ワクチンの接種希望の有無を確認する。
  - iii) 患者が髄膜炎菌ワクチンの接種を希望する場合、髄膜炎菌ワクチンの治験への参加希望を確認する。なお、髄膜炎菌ワクチンの治験に参加を希望しない場合、及び髄膜炎菌ワクチンの治験に参加していない施設の場合は、個人輸入の方法、又は海外渡航者を対象に髄膜炎菌ワクチンの接種を行っている診療科等の情報<sup>\*\*\*\*</sup>を医療機関へ提供し、患者に説明する
  - iv) 髄膜炎菌ワクチンの接種が行われたことを確認し、本薬を納入する。
  - v) 患者が髄膜炎菌ワクチンの接種を希望しない場合、髄膜炎菌感染症のリスクを十分理解した上で本薬による治療を開始する旨の誓約書を確認し、本薬を納入する。

機構は、既承認の髄膜炎菌ワクチンが本邦に存在しない現状を踏まえると、申請者の提案した方策で対応することは、現時点においてやむを得ないと考える。

また、機構は、髄膜炎菌ワクチンを接種した場合であっても髄膜炎菌感染症を完全に予防することはできないことから、国内で執り得る髄膜炎菌感染症発症によるリスクを低減させるための方策として、感染症に対する治療体制が整った施設と連携する等、早期発見、抗生物質の

---

<sup>\*\*\*\*</sup> 渡航医学会と協力して行われる

早期投与開始等、髄膜炎菌感染症発症後の対策を構築すること、医療従事者及び患者に対し本薬のリスク・ベネフィットを十分に情報提供すること、医療従事者及び患者の双方が理解した上で、本薬投与を開始すべきであること等が必要であると考えた。これに対し、申請者から対応するとの回答が得られたため、機構は、これを了承した。

なお、機構は、情報提供資材の詳細を製造販売開始前までに準備するよう指示し、申請者から対応するとの回答が得られている。

### 3) 海外製造販売後調査の結果について

申請者に照会中であった、臨床試験と製造販売後調査において認められた有害事象の発現状況の差異について、申請者は以下のように説明した。

海外の製造販売後の調査でのみ認められた Hb 値減少について、臨床試験では PNH に関連する臨床検査値は有害事象と捉えられていないものの、製造販売後調査では有害事象とされた可能性が考えられ、認められた重篤な有害事象の差に臨床的に大きな意義はないと考える。

機構は、海外の製造販売後において、臨床試験と比較して著しく高い頻度で認められる事象は特段認められていないと考えるが、Hb 値減少等の効果不十分例に対しては、今後も製造販売後調査等で引き続き情報収集を行い、必要に応じて臨床現場へ情報提供を行う必要があると考える。

### 4) 国内外の臨床試験成績を併合した場合における有害事象発現状況について

申請者に照会中であった、総ての臨床試験の全投与期間中にいずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象を表 42 に、全投与期間中にいずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 43 に示した。

機構は、TRIUMPH、SHEPHERD 及び C07-001 試験の投与開始 12 週後までに認められた有害事象、並びに海外臨床試験 (TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001 及び E05-001) に、その他の臨床試験成績を併合した場合でも、表 29 及び表 30 と比較して問題となる大きな差異は認められず、また、海外に比較し国内で特に問題となる有害事象及び重篤な有害事象は認められないことを確認した。

<表 42 臨床試験の全投与期間にいずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象 (併合解析)>

	海外臨床試験				国内臨床試験			
	プラセボ群 (44 例)		本薬群 (195 例)		本薬群 (29 例)		本薬群 (29 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	90.9%	40	99.0%	193	100.0%	29		
頭痛	27.3%	12	51.3%	100	58.6%	17		
鼻咽頭炎	18.2%	8	42.1%	82	58.6%	17		
悪心	11.4%	5	25.1%	49	20.7%	6		
下痢	11.4%	5	21.1%	43	17.2%	5		
発熱	4.5%	2	16.9%	33	13.8%	4		
貧血	2.3%	1	3.6%	7	13.8%	4		
結膜出血	0.0%	0	1.0%	2	13.8%	4		
浮腫	0.0%	0	0.0%	0	13.8%	4		
上気道炎	0.0%	0	0.0%	0	13.8%	4		
嘔吐	11.4%	5	16.4%	32	10.3%	3		
上気道感染	22.7%	10	30.8%	60	6.9%	2		
背部痛	9.1%	4	20.0%	39	3.4%	1		
関節痛	9.1%	4	15.9%	31	3.4%	1		
咳嗽	9.1%	4	15.9%	31	3.4%	1		
浮動性めまい	11.4%	5	15.4%	30	3.4%	1		
四肢痛	2.3%	1	14.4%	28	3.4%	1		
インフルエンザ様疾患	2.3%	1	11.3%	22	3.4%	1		
筋肉痛	2.3%	1	10.8%	21	3.4%	1		
咽喉頭疼痛	9.1%	4	14.4%	28	0.0%	0		
腹痛	11.4%	5	12.8%	25	0.0%	0		
不眠症	6.8%	3	11.8%	23	0.0%	0		
便秘	4.5%	2	11.8%	23	0.0%	0		
ウイルス感染	11.4%	5	11.3%	22	0.0%	0		
尿路感染	9.1%	4	11.3%	22	0.0%	0		
挫傷	6.8%	3	11.3%	22	0.0%	0		

国内臨床試験 (試験期間: 最大 38 週間): C07-001 及び E07-001 (中間報告)

海外臨床試験 (試験期間: 最大 206 週間): TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001 (中間報告)

＜表 43 臨床試験の全投与期間にいずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（併合解析）＞

	海外臨床試験				国内臨床試験					海外臨床試験				国内臨床試験					
	プラセボ群 (44 例)		本薬群 (195 例)		本薬群 (29 例)					プラセボ群 (44 例)		本薬群 (195 例)		本薬群 (29 例)					
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	20.5%	9	25.6%	50	13.8%	4			頭痛	0.0%	0	2.1%	4	0.0%	0				
腹痛	0.0%	0	1.0%	2	0.0%	0			痙攣	0.0%	0	1.0%	2	0.0%	0				
発熱	2.3%	1	3.6%	7	3.4%	1			急性腎不全	0.0%	0	1.0%	2	3.4%	1				
胆石症	0.0%	0	1.0%	2	0.0%	0			腎結石症	0.0%	0	1.0%	2	0.0%	0				
蜂巣炎	2.3%	1	1.0%	2	3.4%	1			PNH	6.8%	3	1.0%	2	0.0%	0				
ウイルス感染	2.3%	1	2.6%	5	0.0%	0			貧血	2.3%	1	2.1%	4	3.4%	1				
ウイルス性胃腸炎	0.0%	0	1.0%	2	0.0%	0			溶血性貧血	0.0%	0	1.0%	2	0.0%	0				
敗血症性ショック	0.0%	0	1.0%	2	0.0%	0			血小板減少症	0.0%	0	1.0%	2	0.0%	0				
椎間板突出	0.0%	0	1.5%	3	0.0%	0			好中球減少症	4.5%	2	0.5%	1	0.0%	0				

国内臨床試験（試験期間：最大 38 週間）：C07-001 及び E07-001（中間報告）

海外臨床試験（試験期間：最大 206 週間）：TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001（中間報告）

## (6) 効能・効果について

機構は、本薬は PNH に対する対症療法であり根治療法ではないこと、現時点で生命予後の改善効果は確認されていないこと、髄膜炎菌等の莢膜形成細菌に対する感染症の発症リスクが上昇する可能性があること、一旦投与を開始した後は継続的な投与が必要になること等を考慮した上で、得られる治療効果と潜在的リスクを十分吟味し、適切な患者のみを本薬の投与対象とすることが必要であると考えた。したがって、TRIUMPH 試験の対象患者のみににおいて Hb 安定化と輸血量の減少効果が検証されている旨を添付文書で情報提供するとともに、臨床上の有益性が潜在的リスクを上回ると考えられる患者のみに投与するよう注意喚起する必要があると考えた。また、本薬の急性溶血発作に対する効果は確認されていないことも情報提供が必要であると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出され、機構の判断は専門委員より支持された。

- ・ PNH の発症年齢と診断後の生存期間を踏まえると（表 19）、生命予後という観点からは比較的良好な疾患であると考えられること、また、本薬の TE の発症や生命予後に及ぼす影響は明確になっていないことから、輸血頻度が少ない患者に本薬を投与する意義は高くないと考えられるため、今後も定期的な輸血が見込まれる患者に対し使用するよう注意喚起することが適切であるとする。
- ・ 本薬投与により溶血は抑えられるものの、PNH タイプⅢ赤血球クローンが蓄積していくため、重大な溶血発作が発現するリスクが増大する可能性がある。
- ・ 本薬投与を行う場合は症例毎にリスク・ベネフィットの判断が必要であり、投与対象を明確に定義付けることは困難であるが、臨床試験で組み入れられた患者層は一つの目安となると考える。
- ・ 本薬のリスクを踏まえると、本薬による治療の必要性が低い患者に対し、安易に投与が開始されることのないよう十分な情報提供がなされるべきである。
- ・ 臨床現場では、急性の溶血発作で入院した場合等に投与開始を考慮する場合が想定されるため、そのような場合の効果は不明であることを情報提供する必要があるとする。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を変更するよう申請者に求め、申請者より以下のように変更するとの回答を得たため、機構は、これを了承した。

## 【効能・効果】

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。
- ・ 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。
- ・ 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。
- ・ 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。
- ・ 本剤には、以下の潜在的リスクがあることから、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、適切な対象患者に対し投与を開始すること。  
(【臨床成績】の項参照)
- ▶ 髄膜炎菌等に対する感染リスクの上昇(本剤は補体 C5 を阻害するため、髄膜炎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。)
- ▶ 本剤投与中止による重篤な溶血発作の発現(本剤投与により PNH 赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。)

## (7) 用法・用量について

機構は、申請された用法・用量については、その設定根拠が必ずしも十分とはいえないものの、TRIUMPH 試験で有効性が検証されており、国内 PNH 患者を対象とした C07-001 試験でも溶血抑制作用が示唆されていること、提出された臨床試験成績から、髄膜炎菌感染症の発症リスクの上昇はあるものの、その他の安全性は許容可能であることから、PNH 患者を対象とした臨床試験で用いられた用法・用量を設定することで、一定の有用性は認められると考えた。また、血中濃度の低下による溶血発作発現の懸念もあるため、用法・用量を遵守すること、ある程度の期間 LDH 値の低下が認められない場合には投与継続の要否を検討する必要があることについて、用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起を行うことが適切であると考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持されたため、【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を変更するよう申請者に求めた。

申請者は、多くの患者で、投与開始 1 週後に LDH 値の低下が認められるものの、LDH 値の低下に 2 週間程度要する患者も認められたため、本薬投与継続の要否の判断は投与開始 2 週間程度で行うことが適当であると説明した上で、【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を、以下のように変更したため、機構はこれを了承した。

## 【用法・用量】

通常、成人には、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、1回 600mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後(初回投与から 4 週間後)から 1回 900mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 本剤は独立した点滴ラインより、希釈液を 25～45 分かけて点滴静注すること。
- ・ 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。
- ・ 本剤投与開始 2 週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

(8) 小児への適応について

小児への適応に関して申請者に照会中であった事項について、申請者は、以下のように説明した。

海外の製造販売後に小児に対して投与された事例 34 例のうち（2009 年 8 月 24 日現在）、重篤な有害事象は 6 例に認められ（「中心静脈カテーテル感染」1 例、「貧血・緑膿菌感染」1 例、「菌感染」1 例、「血栓症・腹痛・便秘」1 例、「気管支痙攣」1 例、「呼吸不全・脳アスペルギルス症・腸球菌性敗血症」1 例）、「貧血・緑膿菌感染」は本薬との因果関係は否定されず、「菌感染」、「血栓症・腹痛・便秘」及び「気管支痙攣」は本薬との因果関係について報告されていなかった。

また、本邦の小児 PNH 患者に対する開発計画は現時点ではないが、海外で検討中の臨床試験や国内の使用状況を踏まえて今後検討していきたいと考える。

機構は、PNH は小児においても発症することが知られているため、小児に対する適応についても検討すべきと考えるが、現在までに小児における有効性及び安全性に関する情報は非常に限られているため、現時点においては用法・用量に「成人には」と記載し、使用上の注意において「小児に対する有効性及び安全性は確立していない。」旨の注意喚起を行うことが適切と判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、成人と小児では感染症に対するリスクが異なるため、小児に使用される場合は特に注意が必要であるとの意見が出され、機構の判断は専門委員より支持された。全例を対象とした製造販売後調査において、小児に対する投与例があった場合には確認し、必要に応じて情報提供、安全対策を講じる必要があると考える（「(9) 製造販売後調査等について」の項参照）。

(9) 製造販売後調査等について

申請者に照会中であった、海外における疫学調査である PNH registry の概要について、申請者は、以下のように説明した。

調査の目的は、PNH の臨床経過を明らかにすること、及び医療従事者や患者の PNH に対する認識を高めることであり、患者集団の特性、使用薬剤、疾患の進行及び臨床的転帰について、診療中に収集されたデータを基に調査が行われている。

申請者は、この PNH registry を基に、本邦においては表 38 に示した製造販売後調査（調査実施期間 8 年間、全例調査）を実施する予定であると説明している。

機構は、申請者が提示した調査項目に加えて、① PNH タイプⅢ赤血球クローンの推移（測定された場合に情報を収集）、② HAHA に関する情報（抗体価、中和抗体等）、③ 小児及び妊産婦に使用された場合の情報、について調査項目に含めることが適切であると判断した。この判断は専門委員より支持され、その他、④ PNH と確定診断した理由、⑤ AA 及び MDS の合併状況、⑥ 効果不十分例に関する情報、⑦ 急性溶血発作時に使用された場合の情報、⑧ 髄膜炎菌感染症に関する情報（保菌状態〈測定された場合〉、既往歴、髄膜炎菌ワクチン接種状況〈接種日、種類等〉）、⑨ 髄膜炎菌感染を含めた感染症の発症状況の詳細、⑩ 投与期間中の TE の発症状況、⑪ 本薬投与中止理由、中止後の溶血の程度、について加えることが適切との意見が専門委員より出された。

機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査計画書の骨子（案）を提出するよう申請者に求め、申請者より表 44 に概略を示した製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 44 製造販売後調査計画骨子（案）>

目 的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・未知及び重篤な副作用の検出</li> <li>・長期使用時の安全性及び有効性</li> <li>・PNH の患者の経過（病状の進捗、経過、予後等）に及ぼす本薬使用の影響</li> </ul>
調査実施期間	再審査期間
予定症例数	本薬が投与された全例
対象患者	PNH と診断された患者
主な調査項目	<p>① 患者の背景分析：</p> <p>使用理由：発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PNH と確定診断した理由（診断根拠）</li> </ul> <p>重点調査項目（安全性の患者背景）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 髄膜炎菌の保菌状態（測定された場合）</li> <li>・ 健康保菌者と非保菌者のリスク分析、本薬の影響</li> <li>・ 髄膜炎菌感染症既往歴</li> <li>・ 既往歴の有無でのリスク分析、本薬の影響</li> <li>・ 髄膜炎菌ワクチン接種状況（接種日、種類）</li> <li>・ ワクチン接種の有無、種類と、接種後の期間によるリスク分析、本薬の影響</li> </ul> <p>② 重点調査項目（安全性）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与期間中の感染症の発症状況（特に髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌）</li> <li>・ 感染症発症のリスク分析、本薬の影響</li> <li>・ 投与期間中の血栓塞栓症の発症状況</li> <li>・ 血栓塞栓症発症のリスク分析、本薬の効果</li> <li>・ 血栓塞栓症予防の併用薬の有無</li> <li>・ 血栓塞栓症発症のリスク分析、併用薬の効果</li> <li>・ 本薬投与中止後の溶血の発生と程度、中止理由</li> <li>・ 本薬離脱後の安全性分析</li> <li>・ 頭痛の発現について</li> <li>・ 症状（随伴症状を含む）、経過、転帰、原因（髄膜炎菌感染症、その他の感染症、本薬の投与反応等）、処置</li> </ul> <p>③ その他の調査項目</p> <p>安全性の要因分析に必要な情報を中心とするが有効性に関する項目も調査する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 併用薬： <ul style="list-style-type: none"> <li>副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤、エリスロポエチン製剤、血液凝固阻止剤による本薬の安全性・有効性に及ぼす影響</li> </ul> </li> <li>・ その他既往歴等（開始時点で治療・寛解しているもの）： <ul style="list-style-type: none"> <li>主要血管事象、その他疾患の発症（再発）に及ぼす本薬の影響</li> </ul> </li> <li>・ 基礎疾患（併存疾患）等： <ul style="list-style-type: none"> <li>AA、MDS、その他骨髄性障害による本薬の安全性・有効性に及ぼす影響</li> </ul> </li> <li>・ PNH 罹病期間等、PNH 診断後の期間： <ul style="list-style-type: none"> <li>確定診断された後の時間経過による本薬の効果に及ぼす影響</li> </ul> </li> <li>・ 合併症（併発疾患・症状）等： <ul style="list-style-type: none"> <li>主要血管事象、肝機能障害・腎機能障害、その他合併症・併発疾患の症状等の有無による本薬の安全性・有効性に及ぼす影響</li> </ul> </li> <li>・ LDH 値のベースラインからの変化の推移</li> <li>・ QOL の改善（疲労、腹痛、呼吸困難、嚥下障害）</li> <li>・ Hb 値のベースラインからの変化の推移</li> <li>・ 輸血した PRBC 単位数のベースラインからの変化の推移</li> <li>・ PNH 赤血球数タイプⅢ、Ⅱのベースラインからの変化（測定した場合）</li> <li>・ フローサイトメトリーによる PNH 赤血球タイプⅠ、Ⅱ、Ⅲの割合のベースラインからの変化（測定した場合）</li> <li>・ 効果不十分例について（原因の特定）</li> <li>・ 急性発作時に使用された場合の効果</li> <li>・ HAHA に関する情報（抗体価、中和抗体等）（医療機関から測定の依頼があった場合）</li> </ul>

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であるため、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
[用法・用量]	通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。
[承認条件]	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</li><li>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。</li></ol>