PNH

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

適正使用ガイド

発作性夜間ヘモグロビン尿症

補体B因子阻害剤
イプタコパン塩酸塩水和物カプセル

ファビハルタ®カプセル200mg

劇薬、処方箋医薬品
(注意ー医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

1. 警告

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

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

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

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

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

1.2 発作性夜間ヘモグロビン尿症、C3腎症又はIgA腎症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある。]

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

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

NOVARTIS

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987443410067

適正使用に関するお願い

ファビハルタ®カプセル(一般名: イプタコパン塩酸塩水和物、以下、本剤)は、経口投与可能な低分子の補体阻害剤です。本剤は補体B因子の活性部位に結合することでその活性を選択的に阻害し、C3転換酵素のC3からC3bへの分解を阻害して補体第二経路の活性化を阻害します。これにより、C3の増幅ループの活性化、C3フラグメントによる細胞のオプソニン化、並びにC5転換酵素及び膜侵襲複合体(以下、MAC)の形成が阻害されます。

発作性夜間ヘモグロビン尿症(以下、PNH)は、*phosphatidylinositol glycan class A*(*PIGA*)遺伝子を含むグリコシルホスファチジルイノシトール(以下、GPI)アンカー合成にかかわる遺伝子に体細胞変異が生じ、これを有する造血幹細胞がクローン性に拡大して生じる血液疾患です。PNH患者の赤血球(以下、PNH型赤血球)はGPIアンカー蛋白を欠損しており、そのうちのCD55及びCD59が補体阻害蛋白であることから、PNH型赤血球は補体による攻撃を受けやすくなります。すなわち、補体活性化経路が活性化し、MACが形成されて血管内溶血が生じることで、貧血、疲労、ヘモグロビン尿等の溶血に伴う徴候又は症状がみられます。さらに、血管内溶血により赤血球から循環血中に遊離ヘモグロビン(Hb)やアルギナーゼが放出され、それぞれ一酸化窒素の捕縛及び生合成阻害をすることにより一酸化窒素濃度が低下します。一酸化窒素は平滑筋の弛緩、血小板活性化及び凝集の抑制に携わっているため、血管収縮及び組織虚血による慢性腎臓病、肺高血圧症、腹痛、嚥下障害、勃起不全等がみられ、血栓形成促進状態が生じます。また、補体(C5)阻害剤の投与により蓄積したPNH型赤血球の膜上に補体活性化経路の終末部分より上流にあるC3が蓄積(オプソニン化)し、網内系で破壊されることにより血管外溶血が惹起される可能性があります[1)]。

本剤は、PNH型赤血球に対してMAC形成阻害及びオプソニン化阻害により血管内溶血及び血管外溶血の両方を抑制し、PNHの主要な症状を改善することが考えられます。補体(C5)阻害剤投与下で貧血を有するPNH患者を対象とした臨床試験を実施し、PNHに対する本剤の有効性及び安全性が確認されました。本邦では、2024年6月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

本剤の作用機序及び臨床試験での発現状況を踏まえ、医薬品リスク管理計画書(RMP)では「肺炎球菌感染症」を重要な特定されたリスクに、「髄膜炎菌感染症」と「感染症(肺炎球菌感染症，髄膜炎菌感染症以外)」及び「本剤投与中止後の重篤な溶血」を重要な潜在的リスクとしており、使用に際しては十分な注意が必要となります。

本冊子は、PNHに対する本剤の適正使用推進のため、適正な投与患者の選択、投与方法、投与期間中の注意事項、主な副作用とその対策等について解説したものです。本剤の適正使用と患者の安全確保のためにご使用ください。

なお、本剤の投与を受ける患者又はその家族に対しては、投与前に本剤の効果とともに、発現する可能性のある副作用とその対策等について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

本剤をご使用いただく際は、最新の電子添文と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。また、本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

1) Risitano AM, et al. Front Immunol. 2019; 10: 1157.

●臨床試験の概要

本冊子で引用した臨床試験の概要については下記をご参照ください。

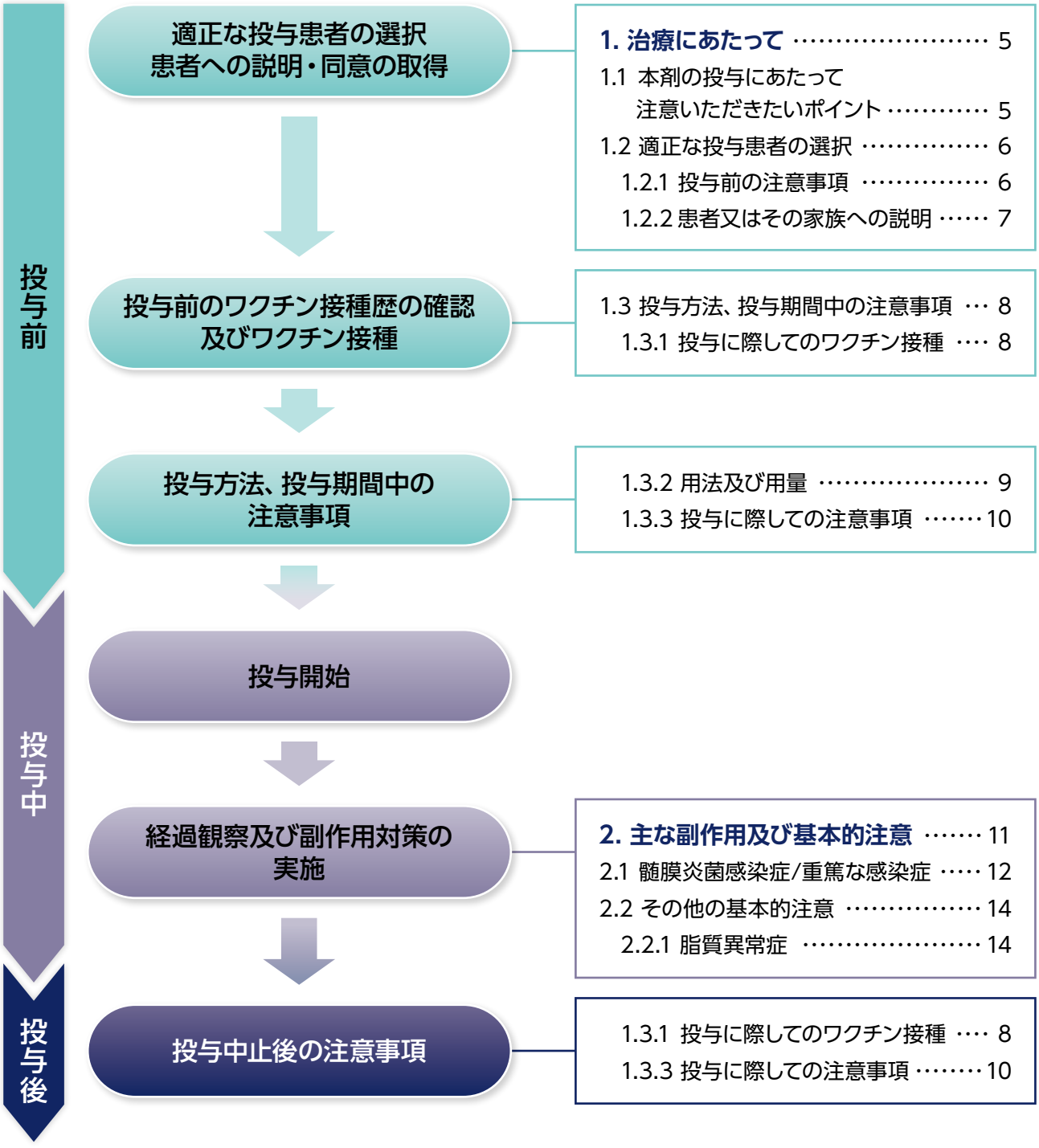
試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与
国際共同第Ⅲ相	C12302/APPLY-PNH試験	補体（C5）阻害剤投与下で貧血を有するPNH患者97例（日本人9例） ・本剤群：62例（日本人6例） ・補体（C5）阻害剤群：35例（日本人3例）	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性及び忍容性	・本剤群 主要評価期～継続投与期：本剤200mgを1日2回で経口投与 ・補体（C5）阻害剤群 主要評価期：エクリズマブ又はラブリズマブを静脈内投与 継続投与期：本剤200mgを1日2回で経口投与
	C12301/APPOINT-PNH試験	補体阻害剤未治療で溶血及び貧血を有するPNH患者40例（日本人の本剤投与開始症例はなし）	多施設共同 非盲検 非対照	有効性 安全性及び忍容性	本剤200mgを1日2回で経口投与
外国第Ⅱ相	X2201	補体（C5）阻害剤投与後の活動性溶血を有するPNH患者16例 ・コホート1：10例 ・コホート2：6例	多施設共同 非盲検 非対照	有効性 安全性及び忍容性 PK	・コホート1 本剤200mgを1日2回で経口投与+エクリズマブを静脈内投与 ・コホート2 本剤50mgを1日2回で経口投与（15日目から200mgを1日2回へ増量可）+エクリズマブを静脈内投与
	X2204	補体阻害剤未治療で活動性溶血及び貧血を有するPNH患者13例 ・本剤25/100mg群：7例 ・本剤50/200mg群：6例	多施設共同 ランダム化 非盲検 非対照	有効性 安全性及び忍容性 PK	・本剤25/100mg群 本剤25mgを1日2回で、30日目から100mgを1日2回で経口投与 ・本剤50/200mg群 本剤50mgを1日2回で、30日目から200mgを1日2回で経口投与
国際共同第Ⅱ相	LFG316 X2201（第4投与期）	本剤の継続試験に参加する意思のあるPNH患者9例（日本人6例）	多施設共同 非盲検 非対照	有効性 安全性及び忍容性 作用機序 PK	本剤200mgを1日2回で経口投与 最初の4週はtesidolumab（LFG316）併用

本表以外の試験として、C12001B試験があります。この試験はC12302試験、C12301試験、X2201試験、X2204試験又はLFG316X2201試験を完了した患者を対象とした継続試験です。

6. 用法及び用量

通常、成人にはイプタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する。

治療の流れ



1. 治療にあたって …… 5
1.1 本剤の投与にあたって
注意いただきたいポイント …… 5
1.2 適正な投与患者の選択 …… 6
1.2.1 投与前の注意事項 …… 6
1.2.2 患者又はその家族への説明 …… 7

1.3 投与方法、投与期間中の注意事項 … 8
1.3.1 投与に際してのワクチン接種 …· 8

1.3.2 用法及び用量 …… 9
1.3.3 投与に際しての注意事項 ……10

2. 主な副作用及び基本的注意 ……11
2.1 髄膜炎菌感染症/重篤な感染症 ……12
2.2 その他の基本的注意 ……14
2.2.1 脂質異常症 ……14

1.3.1 投与に際してのワクチン接種 …· 8
1.3.3 投与に際しての注意事項 ……10

3. Q&A ……16

別添
別添1. 国際共同第Ⅲ相試験の選択基準・除外基準 ……20
別添2. 国際共同第Ⅲ相試験の主な検査スケジュール ……21

1. 治療にあたって

1.1 本剤の投与にあたって注意いただきたいポイント

本剤は、補体B因子に結合して補体第二経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用してください。適正な投与患者の選択については**「1.2.1 投与前の注意事項」の項**を参照してください。

また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種を確実に行ってください。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮してください。接種から2週間以内に本剤の投与を開始する必要がある場合は、ワクチン接種の2週間後まで抗菌剤を予防投与してください。ワクチン接種については**「1.3.1 投与に際してのワクチン接種」の項**を参照してください。

本剤投与中は、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の重篤な感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行ってください。

投与中及び投与中止後一定期間は、以下の髄膜炎、敗血症又は肺炎等の徴候及び症状について観察してください。

- 震えや悪寒を伴う又は伴わない発熱
- 以下の症状を伴う発熱
  - 頭痛
  - 発疹
  - 胸痛/咳嗽
  - 息切れ/呼吸数の増加
  - 心拍数の増加
- 以下の症状を伴う頭痛
  - 悪心又は嘔吐
  - 項部硬直又は背部硬直
- 錯乱
- インフルエンザ様症状を伴う体の痛み
- 皮膚の冷感
- 眼に対する光線過敏症　　等

髄膜炎菌等の莢膜形成細菌による感染症については**「2.1 髄膜炎菌感染症/重篤な感染症」の項**を参照してください。

本剤の投与を中止すると、PNH型赤血球は補体介在性溶血から保護されなくなり、溶血が認められるおそれがあるため、投与スケジュールを遵守してください。本剤を中止する場合は代替療法を考慮し、投与中止後に溶血が発現した場合は、本剤の投与再開を検討してください。

本剤の投与を中止した患者に対しては、本剤の最終投与から最低2週間は、以下の溶血に付随する臨床症状及びその徴候の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行ってください。

- LDH値の上昇を伴うヘモグロビン(Hb)値の急激な減少
- 疲労
- ヘモグロビン尿
- 腹痛
- 呼吸困難
- 嚥下障害
- 勃起不全
- 主要血管事象(血栓症)　　等

溶血については**「1.3.3 投与に際しての注意事項」の項**を参照してください。

1.2 適正な投与患者の選択

1.2.1 投与前の注意事項

●効能又は効果(抜粋)

発作性夜間ヘモグロビン尿症

補体(C5)阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合に投与してください。
本剤は、補体B因子に結合して補体第二経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用してください。
また、本剤投与に際しては、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種の場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までにそれらのワクチンを接種してください。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮してください。
接種から2週間以内に本剤の投与を開始する必要がある場合は、ワクチン接種の2週間後まで抗菌剤を予防投与してください。

●特定の背景を有する患者に関する注意

髄膜炎菌感染症の既往のある患者	髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがあります。 **⇒「2.1 髄膜炎菌感染症/重篤な感染症」の項参照**
感染症の患者又は感染症が疑われる患者	特に莢膜形成細菌(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等)による感染症が悪化するおそれがあります。 **⇒「2.1 髄膜炎菌感染症/重篤な感染症」の項参照**
重度(eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満)の腎機能障害のある患者	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。
肝機能障害のある患者	非結合型の血中イプタコパン濃度が上昇し、本剤の副作用が増強されるおそれがあります。
妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験において、臨床用量の5.4倍の曝露(AUC)で、着床前及び着床後胚死亡率の高値、並びに生存胎児数の低値が認められています。 **⇒「3.Q&A Q3」の項参照**
授乳婦	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。本剤の母乳中への移行は不明です。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

臨床試験の選択基準・除外基準については**「別添1. 国際共同第Ⅲ相試験の選択基準・除外基準」の項**を参照してください。

1.2.2 患者又はその家族への説明

本剤の投与を受ける患者又はその家族に対しては、治療開始に先立ち、必ず本剤の有効性及び安全性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。
本剤投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。

●治療開始までの流れ

① 主治医は本剤による治療の対象になるか確認・説明を行ってください

主治医は以下の項目について確認してください。

【禁忌】	髄膜炎菌感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある。] 肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある。] 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
【特定の背景を有する患者に関する注意】	合併症・既往歴等のある患者 ・髄膜炎菌感染症の既往のある患者 ・感染症の患者又は感染症が疑われる患者 ・重度(eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満)の腎機能障害のある患者 ・肝機能障害のある患者 ・妊婦 ・授乳婦 ・小児等
【相互作用/その他】	PNH以外の治療を受けている又は薬を服用している患者

② 主治医は本剤の有効性及び安全性に関する説明を行ってください

主治医は患者へ本剤の有効性・安全性を説明し、患者向けの服薬冊子である「ファビハルタ®を服用される発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の患者さんへ」をお渡しください。患者向けに病態や治療について、説明するための冊子です。また、投与スケジュールを遵守するよう患者に指導を行ってください。

③ 患者は患者同意書へ署名を、主治医は患者同意書の保管を行ってください

本剤の使用に関して、患者の同意が得られましたら、「患者同意書」に必要事項を記入していただき、患者とご施設の双方で保管してください。

④ 主治医は髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種歴の確認を行い、原則、投与開始の2週間前までに患者にワクチンの接種を行ってください

髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌等の莢膜形成細菌に対する感染リスクを軽減するため、ワクチン接種歴を確認し、未接種の場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤の投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチン接種が必要となります。接種から2週間以内に本剤の投与を開始する必要がある場合は、ワクチン接種の2週間後まで抗菌剤を予防投与してください。

⑤ 医療従事者は患者安全性カードを患者に配布し、記入を行ってください

「ファビハルタ®患者安全性カード」は患者が本剤による治療中であることを知らせるカードです。本剤治療の医療機関、主治医名、電話番号、緊急時受診可能医療機関等の必要事項を医療従事者が記入の上、患者へお渡しください。ワクチン接種の際は、接種した日/次回接種予定を医師が記入してください。

以下の項目について説明してください。
- -本剤の治療中はこのカードを常に携帯すること
- -医療機関にかかるときは、治療に関わるすべての医療従事者(医師・看護師・薬剤師 等)にこのカードを提示すること
- -本剤を受け取るときには薬剤師にこのカードの提示が必要であること
- -本剤の治療を中断/中止した場合でも、髄膜炎菌等による感染症が発現することがあるので、本剤の投与終了後も最低2週間はこのカードを携帯すること

⑥ 本剤による治療を開始します

患者が本剤を受け取るときには薬剤師に患者安全性カードの提示が必要です。薬剤師は、以下の場合には疑義照会を行ってください。
- -ファビハルタ®患者安全性カードを不携帯
- -ファビハルタ®患者安全性カードと処方箋とで記載されている医療機関が違う
- -ファビハルタ®患者安全性カードにワクチン接種日が3種類すべて記載されていない　　等

1.3 投与方法、投与期間中の注意事項

1.3.1 投与に際してのワクチン接種

●投与前のワクチン接種

本剤は、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症しやすくなる可能性があることから、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種の場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤の投与開始の少なくとも2週間前までに以下のワクチン接種が必要となります。

- **髄膜炎菌ワクチン**[1)]
  [例：4価髄膜炎菌結合型ワクチン(A、C、Y及びW-135型)]
- **肺炎球菌ワクチン**[2)]
  [例：23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)]
- **インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン**

接種から2週間以内に本剤の投与を開始する必要がある場合は、ワクチン接種の2週間後まで抗菌剤を予防投与してください。

●投与中のワクチン接種

ワクチンには追加接種が必要な場合があります。各製品の電子添文や各ガイドライン等を参考に、必要に応じてワクチンの追加接種を考慮してください。

<参考>各ガイドラインで追加接種が必要とされているワクチン

- **髄膜炎菌ワクチン**[1)]
  「追加免疫は5年毎に接種する」と記載されています。
- **肺炎球菌ワクチン**[2)]
  PPSV23の再接種による臨床的な有効性のエビデンスは明確になっていませんが、症例によっては追加接種を繰り返すことを考慮してもよいと考えられ、「初回接種から5年以上経過した者を対象とする」と記載されています。

1) 一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチン委員会 編：医療関係者のためのワクチンガイドライン第5版, https://www.kankyokansen.org/wp-content/uploads/vaccine-guideline_05-2.pdf (2026年9月閲覧)
2) 一般社団法人 日本感染症学会 肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会 編：肺炎球菌ワクチン再接種のガイダンス(改訂版), https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/pneumococcus_vaccine_re_1707.pdf (2026年9月閲覧)

⚠ **感染リスク**

ワクチンを接種することにより、感染症を完全に防げるわけではありません。
本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の重篤な感染症が疑われた場合には、直ちに診察を行っていただき、抗菌剤の投与等の適切な処置をお願いします。
感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するようお伝えください。

1.3.2 用法及び用量

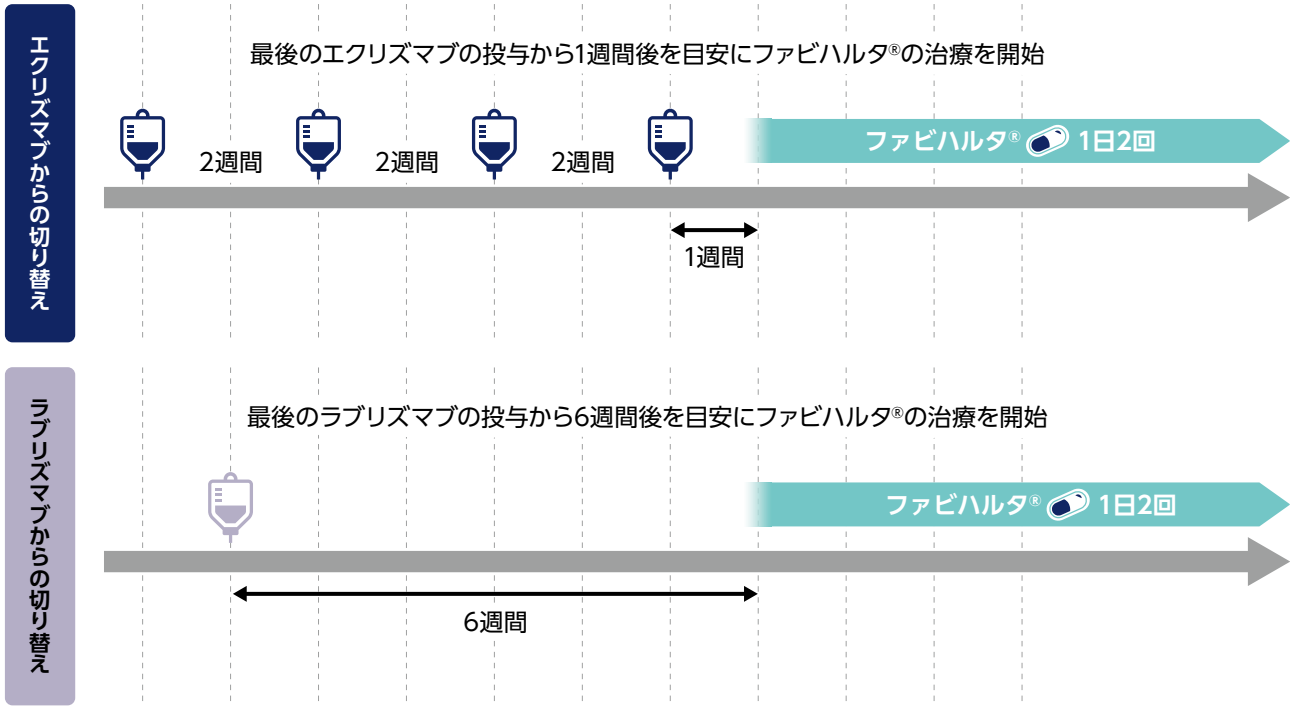
●用法及び用量

通常、成人にはイプタコパンとして1回200mgを**1日2回**経口投与する。

補体(C5)阻害剤から本剤に切り替える際は、補体(C5)阻害剤の中止に伴う溶血のリスクを低減するため、前治療薬との投与間隔を考慮してください。

・エクリズマブ(遺伝子組換え)から切り替える場合、エクリズマブ(遺伝子組換え)の最終投与1週間後を目安に本剤の投与を開始してください。
・ラブリズマブ(遺伝子組換え)から切り替える場合、ラブリズマブ(遺伝子組換え)の最終投与6週間後を目安に本剤の投与を開始してください。

■ ファビハルタ®の治療開始スケジュール(例)



溶血のリスクを考慮し、投与スケジュールを遵守するよう患者に指導してください。

原則、本剤の投与開始の少なくとも2週間前までにワクチンの接種確認を行ってください。

他のPNH治療薬から本剤に切り替える際は、投与の中止に伴う溶血のリスクを低減するため、前治療薬との投与間隔を考慮してください。

1.3.3 投与に際しての注意事項

本剤の投与に際して、下記を参考に患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
臨床試験における検査スケジュールについては**「別添2. 国際共同第Ⅲ相試験の主な検査スケジュール」の項**を参照してください。

●投与を中止した場合の重要な基本的注意

注意を要する副作用	注意事項
溶血(投与中止後)	本剤の投与を中止した患者では、本剤の最終投与から最低2週間は、溶血に付随する臨床症状及びその徴候[LDH値の上昇を伴うヘモグロビン(Hb)値の急激な減少、疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、呼吸困難、主要血管事象(血栓症)、嚥下障害又は勃起不全等]の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行ってください。

本剤の投与中止が必要な場合は、代替療法を考慮してください。また、本剤投与中止後に溶血が認められた場合には、投与再開を検討してください。

●投与中の重要な基本的注意

注意を要する副作用	注意事項
脂質異常症	本剤投与により、総コレステロール、LDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質異常症があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に血液検査を実施してください。 **⇒「2.2.1 脂質異常症」の項参照**

●相互作用

本剤は主にCYP2C8で代謝され、有機アニオントランスポーター(OATP) 1B1及びOATP1B3の基質として作用します。また、本剤は、CYP2C8阻害作用を示します。
併用注意については、電子添文をご参照ください。

2. 主な副作用及び基本的注意

副作用は、C12302/APPLY-PNH試験、C12301/APPOINT-PNH試験と3つの第Ⅱ相試験(X2201試験、X2204試験、LFG316X2201試験)及び進行中の継続試験(C12001B試験)の計6試験での発現状況の併合解析結果を記載しています。

安全性データを併合した試験(参考)

併合解析	併合した試験	解析対象	曝露期間 (中央値)	総曝露期間
PNH併合解析	C12302/APPLY-PNH試験 C12301/APPOINT-PNH試験 X2201試験 X2204試験 LFG316X2201試験 C12001B試験	本剤1回200mgを1日2回で経口投与されたPNH患者170例 (日本人15例)	10.6ヵ月	185.1人年

なお、本項の副作用に関する情報は承認時までの集計を記載しています。
臨床試験の概要については**「適正使用に関するお願い 臨床試験の概要」**を参照してください。

2. 主な副作用及び基本的注意

2.1 髄膜炎菌感染症/重篤な感染症

■特徴

・本剤は補体第二経路の上流を阻害し、MAC形成及びC3を介したオプソニン化の両方を抑制するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあります。
・特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、十分注意してください。
・髄膜炎菌感染症の既往のある患者では、髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがあります。
・感染症の患者又は感染症が疑われる患者では、特に莢膜形成細菌(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等)による感染症が悪化するおそれがあります。

■投与にあたって

・重篤な感染症が疑われた場合には、直ちに診断及び治療を行うとともに、本剤の有益性と危険性を考慮し、投与継続要否を検討してください。
臨床試験における検査スケジュールについては**「別添2. 国際共同第Ⅲ相試験の主な検査スケジュール」の項**を参照してください。

●対処方法[1)]

本剤投与中は、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の重篤な感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行ってください。

投与中及び投与中止後一定期間は、以下の髄膜炎、敗血症又は肺炎等の徴候及び症状について観察してください。

・震えや悪寒を伴う又は伴わない発熱
・以下の症状を伴う発熱
  - 頭痛
  - 発疹
  - 胸痛/咳嗽
  - 息切れ/呼吸数の増加
  - 心拍数の増加
・以下の症状を伴う頭痛
  - 悪心又は嘔吐
  - 項部硬直又は背部硬直
・錯乱
・インフルエンザ様症状を伴う体の痛み
・皮膚の冷感
・眼に対する光線過敏症　　等

「細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014」では、髄膜炎菌に対して、感受性検査が判明するまでは第3世代セフェム系抗菌薬のセフトリアキソン又はセフォタキシムが標準治療薬とされています。

1) 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本神経感染症学会 監:細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014, http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf(2026年9月閲覧)

●発現状況

髄膜炎菌感染症

本剤の発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(C12301試験、C12302試験)、外国第Ⅱ相試験(X2201試験、X2204試験)、国際共同第Ⅱ相試験(LFG316X2201試験)及び継続試験(C12001B試験)のPNH併合解析において、髄膜炎菌感染症の報告はありませんでした。

<データカットオフ>
C12301試験:2022年11月2日 / C12302試験:2022年9月26日

感染症(髄膜炎菌感染症以外)

本剤の発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(C12301試験、C12302試験)、外国第Ⅱ相試験(X2201試験、X2204試験)、国際共同第Ⅱ相試験(LFG316X2201試験)及び継続試験(C12001B試験)のPNH併合解析において、感染症(髄膜炎菌感染症以外)の有害事象の発現割合は50.6%(86/170名)であり、重篤な有害事象の発現割合は6.5%(11/170名)でした。

<データカットオフ>
C12301試験:2022年11月2日 / C12302試験:2022年9月26日

2.2 その他の基本的注意

2.2.1 脂質異常症

本剤投与により、総コレステロール、LDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質異常症があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に血液検査を実施してください。
脂質異常症がみられた場合は、必要に応じて標準的な治療を行ってください。

●推定される発現機序

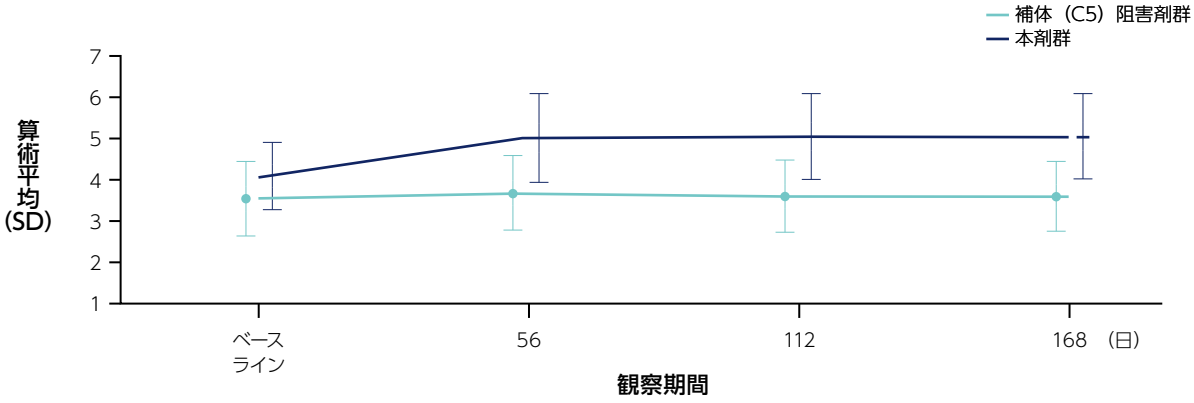
貧血患者において総コレステロール値とヘモグロビン(Hb)値に正の相関が認められた報告[1)]があり、C12302/APPLY-PNH試験の本剤投与例でも総コレステロール値及びLDLコレステロール値の増加量とHb値の増加量に正の相関が認められたことを踏まえると、本剤投与によるHb値の増加及び貧血の回復により、総コレステロール値及びLDLコレステロール値が増加した可能性があります。

●発現状況

＜脂質パラメータの推移(C12302/APPLY-PNH試験)＞

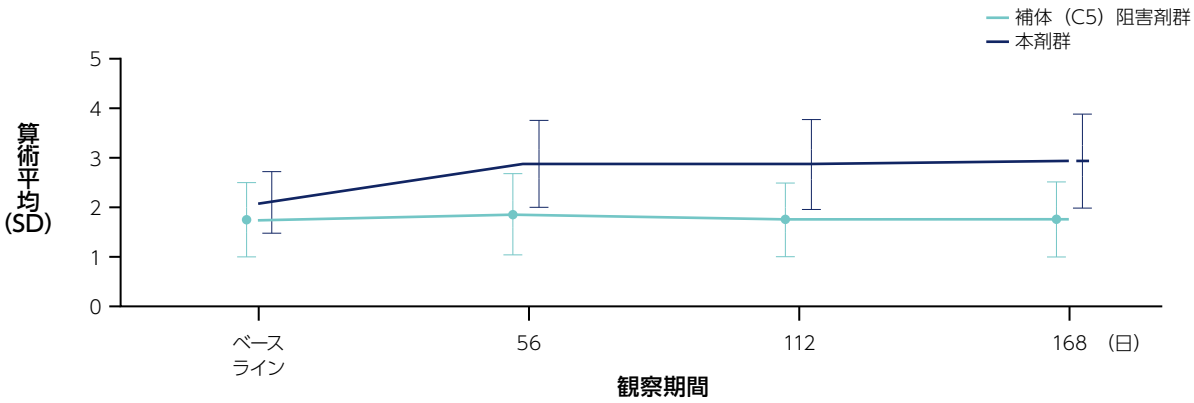
C12302/APPLY-PNH試験の本剤投与集団では、補体(C5)阻害剤群と比較して、脂質パラメータの増加傾向が認められました。

■ 総コレステロール (mmol/L) [血清中]



	ベースライン	56	112	168 (日)
補体(C5)阻害剤群	35	33	34	34
本剤群	62	61	61	60

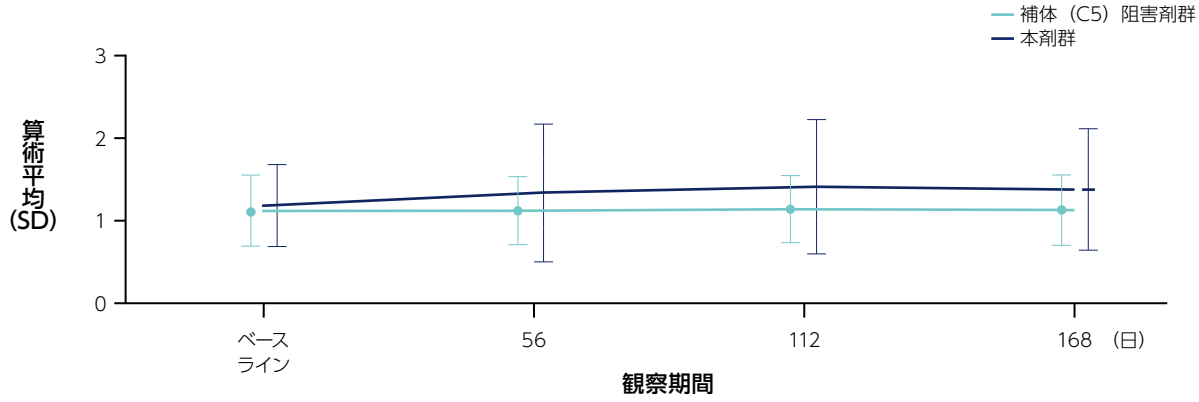
■ LDLコレステロール (mmol/L) [血清中/血漿中、計算値]



	ベースライン	56	112	168 (日)
補体(C5)阻害剤群	35	31	34	33
本剤群	61	58	60	59

1) Ozdemir A et al. Am J Med Sci. 2007; 334(5): 331-333.

■ トリグリセリド（mmol/L）［血清中/血漿中］



	ベースライン	56	112	168
補体(C5)阻害剤群	35	32	34	33
本剤群	61	59	60	59

SD: 標準偏差
各時点で、ベースラインと時点の両方の値がある患者のみを含めた。

＜脂質パラメータが基準値上限を超えた患者の割合＞

C12302/APPLY-PNH試験の本剤投与集団では、補体(C5)阻害剤群と比較して、脂質パラメータが基準値上限を超えた患者の割合が高い傾向が認められました。

	C12302/APPLY-PNH試験		
	主要評価期		全投与期間
	本剤群 (62例)	補体(C5)阻害剤群 (35例)	本剤投与集団 (96例)
総コレステロール値			
ベースライン	12.9(8/62)	5.7(2/35)	10.4(10/96)
治験薬投与後[a)]	48.4(30/62)	11.4(4/35)	49.0(47/96)
LDLコレステロール値			
ベースライン	1.6(1/61)	5.7(2/35)	3.2(3/95)
治験薬投与後[a)]	32.8(20/61)	8.6(3/35)	33.7(32/95)
トリグリセリド値			
ベースライン	14.8(9/61)	14.3(5/35)	12.6(12/95)
治験薬投与後[a)]	32.8(20/61)	20.0(7/35)	34.7(33/95)

割合%(該当例数/評価例数)
a) 治験薬投与後の最悪値に基づく

＜有害事象および副作用の発現状況＞

C12302/APPLY-PNH試験の本剤投与集団では、脂質異常症に関する有害事象※は3.1%(3/96例: 血中コレステロール増加、低比重リポ蛋白増加及び高コレステロール血症、高トリグリセリド血症各1例、重複あり)に認められ、それらのうち副作用は1例(血中コレステロール増加及び低比重リポ蛋白増加)に認められました。当該症例は本剤投与前から高脂血症を合併していました。また、重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

※ MedDRA/J PTで「血中コレステロール増加」、「血中トリグリセリド増加」、「高コレステロール血症」、「高脂血症」、「高トリグリセリド血症」、「中間比重リポ蛋白増加」、「脂質増加」、「リポ蛋白(a)増加」、「低比重リポ蛋白増加」、「非高比重リポ蛋白コレステロール増加」、「総コレステロール／HDL比増加」又は「超低比重リポ蛋白増加」に該当する事象。

＜データカットオフ＞
C12302試験　主要評価期終了時解析：2022年9月26日
試験終了時解析：2023年3月6日

3. Q&A

Q&A 一覧

投与前の注意事項と投与量の調節

Q1 肝機能障害のある患者に投与する際に、どのような注意が必要ですか？

Q2 腎機能障害のある患者に投与する際に、どのような注意が必要ですか？

Q3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与できますか？

投与前又は投与中の注意事項

Q4 臨床試験での投与前又は投与中のワクチンの接種状況は？

投与方法

Q5 用量調節基準はありますか？

Q6 服用を忘れた場合の対応は？

安全性

Q7 日本人と外国人で安全性に差はありますか？

Q8 患者の年齢によって安全性に差はありますか？

投与前の注意事項と投与量の調節

Q1 **肝機能障害のある患者に投与する際に、どのような注意が必要ですか？**

A1 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験の結果より、非結合型の血中イプタコパン濃度の上昇が認められ、本剤の副作用が増強されるおそれがあることから、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。

＜肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（A2105試験）＞
軽度（Child-Pugh分類A）、中等度（Child-Pugh分類B）又は重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者に本剤200mgを単回経口投与し、肝機能障害がイプタコパンの曝露量に及ぼす影響を評価しました。血漿中のイプタコパンについて、軽度の肝機能障害患者（8例）ではイプタコパンのCmaxが約1.04倍に増加しましたが、中等度（8例）又は重度（6例）の肝機能障害患者では変化は認められませんでした。軽度及び重度の肝機能障害患者ではいずれもAUCinfが1.03倍に増加しましたが、中等度の肝機能障害患者では変化は認められませんでした。その一方、血漿中の非結合型のイプタコパンについて、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でCmaxはそれぞれ1.38倍、1.67倍及び2.11倍に増加しました。また、AUCinfはそれぞれ1.48倍、1.58倍及び3.71倍に増加しました（外国人データ）。

Q2 **腎機能障害のある患者に投与する際に、どのような注意が必要ですか？**

A2 母集団薬物動態解析の結果より、軽度及び中等度の腎機能障害患者では、腎機能が正常な患者と比較して、血中イプタコパン濃度が増加する傾向が認められたものの、臨床試験における有害事象の発現状況に安全性上問題となる傾向は認められませんでした。一方、重度（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満）の腎機能障害患者では、腎機能が正常な患者と比較して、血中イプタコパン濃度が増加する傾向が認められました。
また、重度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与した際の有効性、安全性等に関する情報は限られています。発作性夜間ヘモグロビン尿症の臨床試験に組み入れられた重度の腎機能障害を有する患者は1例のみであり、薬物動態の評価にも限界があります。
以上より、重度（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満）の腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、特にeGFRが20mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。

＜マスバランス試験（A2101試験）＞
健康成人に^{14}C標識した本剤100mg[注1)]を単回経口投与したときの、総放射能（イプタコパン及び代謝物）の平均総排泄率は、投与量のそれぞれ便中71.5%及び尿中24.8%であり、投与量の96%以上が排泄されました。未変化体として投与量の17.9%が尿中に、16.8%が便中に排泄されました（外国人データ）。
注1）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイプタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する」である。

＜母集団薬物動態解析＞
母集団薬物動態解析を用いて、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者、C3腎症患者及びIgA腎症患者における腎機能障害がイプタコパンの曝露量に及ぼす影響を評価しました。その結果、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者では、腎機能が正常な患者（98例）、軽度（eGFR60以上、90mL/min/1.73m^{2}未満）（45例）、中等度（eGFR30以上、60mL/min/1.73m^{2}未満）（17例）及び重度（eGFR30mL/min/1.73m^{2}未満）（1例）の腎機能障害患者におけるイプタコパンのAUCtauの平均値は、それぞれ32100、37500、43800及び47000ng·h/mL、Cmaxの平均値はそれぞれ3940、4480、5170及び5610ng/mLと推定されました。
なお、透析患者については評価を行っていません。

3. Q&A

Q3 **妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与できますか？**

A3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験において、臨床用量の5.4倍の曝露（AUC）で、着床前及び着床後胚死亡率の高値、並びに生存胎児数の低値が認められました。

＜参考：臨床試験時の状況＞
C12302/APPLY-PNH試験の2例に妊娠が報告されましたが、妊婦における本剤の投与経験はわずかであり、重大な先天異常、流産、母体又は胎児の有害な転帰の薬剤関連リスクについての情報は得られていません。

投与前又は投与中の注意事項

Q4 **臨床試験での投与前又は投与中のワクチンの接種状況は？**

A4 髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種の場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種してください。必要に応じて本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮してください。
臨床試験における本剤投与前又は投与中のワクチン接種状況は以下の通りでした。

＜C12302/APPLY-PNH試験＞
髄膜炎菌・血清型A,C,Y,W-135のワクチンを接種した患者は97例全員でした。髄膜炎菌・血清型Bのワクチンを接種した患者の割合は約9割でした。多価肺炎球菌のワクチンを接種した患者は3例を除く全員でした。インフルエンザ菌b型ワクチンを接種した患者の割合は約9割でした。

投与方法

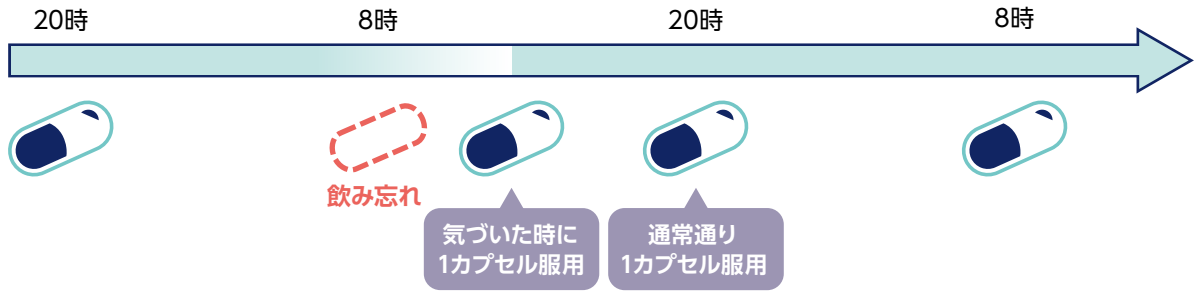
Q5 用量調節基準はありますか？

A5 本剤は用量調節できません。
なお、臨床試験C12302/APPLY-PNH試験では、有害事象等による用量調節基準は設定されていませんでした。

Q6 服用を忘れた場合の対応は？

A6 本剤の服用を忘れた場合は、決して2回分を一度に服用せず、気づいた時点で1回分を服用してください。ただし、次の服用時間が近い場合は1回とばして、次の時間に1回分服用してください。

■ 飲み忘れ対応（例）：8時、20時に通常服用している例



安全性

Q7 日本人と外国人で安全性に差はありますか？

A7 C12302/APPLY-PNH試験及びPNH併合データを用いて、日本人集団の安全性を評価しました。日本人患者は少数であり、厳密な評価はできませんが、日本人集団の有害事象の発現状況は全体集団と同様であり、日本人に特有の安全性の問題は認められませんでした。

Q8 患者の年齢によって安全性に差はありますか？

A8 PNH併合解析での有害事象の発現率は、18歳以上45歳以下（89名）で85.4%、45歳超65歳未満（50名）で86.0%、65歳以上（31名）で80.6%でした。重篤な有害事象の発現率は、それぞれ12.4%、24.0%、19.4%でした。以上の結果より、加齢に伴う明らかな違いはみられませんでした。

別添1. 国際共同第Ⅲ相試験の選択基準・除外基準

注）臨床試験に用いられた基準です。

●C12302/APPLY-PNH試験

主な選択基準

・高感度フローサイトメトリーで赤血球及び白血球（顆粒球又は単球）のPNHクローンサイズが10%以上であることによりPNHと確定診断された、18歳以上の男女
・無作為化前6ヵ月間以上にわたり一定のレジメン（用量及び投与間隔）で補体（C5）阻害剤（エクリズマブ又はラブリズマブ）の投与を受けている患者
・平均Hb値が10g/dL未満の患者：
　○ スクリーニング前4ヵ月間の2回以上の測定記録（既往歴データ）により確認
　かつ
　○ スクリーニング中及び無作為化前の中央検査機関の評価により確認
・髄膜炎菌に対するワクチンを本剤投与開始前に接種している患者
　過去に接種を受けていない場合又はブースター接種が必要な場合には、本剤初回投与の2週間以上前にワクチンを接種してください。ワクチン接種から2週間以内に本剤の投与を開始する必要がある場合は、抗菌剤の予防投与を開始してください。
・肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチンを本剤投与開始前に接種している患者（各国又は地域で接種可能な場合）
　過去に接種を受けていない場合には、本剤初回投与の2週間以上前にワクチンを接種してください。ワクチン接種から2週間以内に本剤投与を開始する必要がある場合は、抗菌剤の予防投与を開始してください。

主な除外基準

・エクリズマブの投与間隔が11日以下の患者又はラブリズマブの投与間隔が8週未満の患者
・遺伝性の補体欠損症が判明している又は疑われる患者
・造血幹細胞移植の既往がある患者
・骨髄不全を示す以下のいずれかの臨床検査所見を認める患者:
　網赤血球数100×10^9/L未満、血小板数30×10^9/L未満又は好中球数0.5×10^9/L未満
・本剤投与開始前14日以内に活動性かつ全身性の細菌、ウイルス（COVID-19を含む）又は真菌感染症に罹患していた患者
・髄膜炎菌や肺炎球菌等の莢膜形成細菌による反復する侵襲性感染症の既往歴がある患者
・免疫抑制剤又は血液学的状態に対して使用する全身性副腎皮質ステロイド（1mg/kg未満）の用法及び用量が、スクリーニング前のそれぞれ8週間、4週間に一定でない患者

別添2. 国際共同第Ⅲ相試験の主な検査スケジュール

●C12302/APPLY-PNH試験

	投与前	投与期											
		Day 1	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42	Day 56	Day 84	Day 112	Day 126	Day 140	Day 154	Day 168
診察	○	○			○								○
血圧及び脈拍数	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
身長	●												
体重	●	●					●		●				●
体温	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
妊娠検査※1	○	○						○					○
血液生化学的検査(全項目)	●	●					●		●				●
血液生化学的検査(簡略)			●	●	●	●		●		●	●	●	
血液学的検査(全項目)※2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
凝固検査/血栓症マーカー	●	●			●		●	●	●		●		●
ホルモン検査用血液検体	●	●			●		●	●	●		●		●
PNHクローンサイズ、C3陽性赤血球、PNH型赤血球	●	●			●		●		●		●		●
尿検査(尿試験紙)	●	●			●		●		●		●		●
尿中アルブミン/クレアチニン比		●						●					●
12誘導心電図検査	●	●						●					●

● 臨床データベースに記録される評価又は業務委託業者から電子的に受信する評価
○ 原資料のみに記録される評価

※1 投与前は血清妊娠検査を実施し、治験期間中は尿妊娠検査を実施しました。
※2 投与前は、中央検査機関による検査と同時に実施医療機関による網赤血球検査を実施できました。投与前に中央検査機関が評価した網赤血球数が治療実施計画書に規定した閾値を下回った(網赤血球数100×10^9/L未満)場合に限り、実施医療機関による検査結果を使用して患者の適格性を判定しました。

MEMO

製造販売(輸入)　　(文献請求先及び問い合わせ先)
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1　〒105-6333
ノバルティス ダイレクト
TEL:0120-003-293
受付時間:月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)
販売情報提供活動に関するご意見
TEL:0120-907-026

FAB00001ZB0004
2026年9月改訂