

適正使用ガイド

C3腎症

補体B因子阻害剤
イブ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—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又はC3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

目次

適正使用に関するお願い	3
1. 髄膜炎菌感染症/肺炎球菌感染症/感染症（肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外） RMP	4
1.1 本剤の投与にあたって注意いただきたいポイント	4
1.2 ワクチン接種	4
1.3 発現状況	6
1.4 対処法	7
2. 治療にあたって	8
2.1 患者又は家族への説明 RMP	8
2.2 効能又は効果（抜粋）	10
2.3 用法及び用量	10
2.4 特定の背景を有する患者に関する注意	11
2.5 相互作用	11
3. Q&A	12
別添	17
別添1. 臨床試験の概要	17
別添2. 国際共同第Ⅲ相試験の選択基準・除外基準	18

本資材は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資材であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

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B因子の活性部位に結合することでその活性を阻害し、C3転換酵素のC3からC3bへの分解を阻害して第二経路の活性化を阻害します¹⁾。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。

C3腎症は、後天性自己免疫抗体又は遺伝的変異により血漿中及び糸球体微小循環中の第二経路活性化の制御が機能せず、第二経路の過剰活性化が生じC3等の補体蛋白が糸球体に蓄積することで生じる極めてまれな腎疾患です²⁾。C3腎症ではC3の糸球体への沈着がみられ、基底膜の二重化を伴う膜性増殖性糸球体腎炎及び糸球体の毛細血管壁のリモデリングが認められ^{3,4)}、進行性の腎機能低下、最終的には末期腎不全に進行するといわれています。

C3腎症患者は血尿、蛋白尿、高血圧、浮腫等の臨床症状を呈することがあります⁵⁾。血液検査では、血清C3低値やsC5b-9高値を伴うことが多く、これらはそれぞれ第二経路及び終末補体経路の過剰活性化を反映しています^{6,7)}。

本剤は、C3腎症の病態形成に関与するC3転換酵素を作用標的とし、B因子阻害を介して、C3転換酵素の活性を阻害します。これにより、本剤は第二経路の過剰活性化を阻害し、C3の分解及び増幅ループの阻害、並びにC3の糸球体への沈着を抑制し、C3腎症に対する治療効果が期待されます¹⁾。C3腎症患者を対象とした臨床試験を実施し、C3腎症患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2025年5月、「C3腎症」の効能又は効果を追加する一部変更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」及び「感染症(肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外)」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、C3腎症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) Schubart A, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019; 116(16): 7926-7931.

2) Smith RJH, et al. Nat Rev Nephrol. 2019; 15(3): 129-143.

3) Licht C, et al. In: Avner ED (eds.) Pediatric Nephrology. 2016; 7: 1035-1053.

4) Noris M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2023; 38(2): 283-290.

5) 澤井俊宏 他 腎臓内科. 2021; 14(3): 267-274.

6) Zhang Y, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9(11): 1876-1882.

7) Marinozzi MC, et al. Kidney Int. 2017; 92(5): 1232-1241.

1. 髄膜炎菌感染症/肺炎球菌感染症/ 感染症(肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外)

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、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。

また、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。(「2. 治療にあたって」の項参照)

● 基本的注意

- ・ 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。

1.2 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4版，
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_04.pdf (2025年4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 (2025年4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願いください。

1. 髄膜炎菌感染症/肺炎球菌感染症/ 感染症(肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外)

1.3 発現状況

有害事象は、国際共同第Ⅲ相試験(B12301/APPEAR-C3G試験)、外国第Ⅱ相試験(X2202試験)、及び両試験の投与期を完了した患者が移行した継続試験(B12001B試験)の計3試験での発現状況の併合解析(以下、C3腎症併合解析)結果を記載しています。

なお、本項の有害事象に関する情報のデータカットオフは、B12301試験(成人の試験終了時解析)及びB12001B試験で2024年5月6日でした。

臨床試験の概要については「別添1. 臨床試験の概要」を参照してください。

● 髄膜炎菌感染症の発現状況

C3腎症併合解析において、髄膜炎菌感染症の報告はありませんでした。

● 肺炎球菌感染症の発現状況

C3腎症併合解析において、重篤な肺炎球菌性肺炎2例(2/101例)、及び肺炎球菌性敗血症が1例(1/101例)に報告されており、肺炎球菌感染症の有害事象の発現割合は2.0%(2/101例)でした。

● 感染症(肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外)の発現状況

C3腎症併合解析において、感染症(肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外)の有害事象の発現割合は61.4%(62/101例)であり、重篤な有害事象の発現割合は8.9%(9/101例)でした。

1.4 対処法

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、本剤の投与中断、抗菌剤の投与等の適切な処置を行ってください。また、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。

投与中及び投与中断/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⁾。

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> (2025年4月閲覧)

2. 治療にあたって

RMP

2.1 患者又は家族への説明

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 ・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 ⇒「1. 髄膜炎菌感染症/肺炎球菌感染症/感染症(肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外)」の項参照 ・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】	・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/1.73m²未満)の腎機能障害のある患者 ・肝機能障害患者 ・妊婦 ・授乳婦 ・小児等 ⇒「2.4 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照
【相互作用/その他】	C3腎症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C3腎症の患者さんへ」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

2. 治療にあたって

2.2 効能又は効果(抜粋)

C3腎症

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。

また、電子添文「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(尿蛋白、腎機能等)を十分に理解した上で、適応患者を選択してください。

2.3 用法及び用量

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

2.4 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。 ⇒「1. 髄膜炎菌感染症／肺炎球菌感染症／感染症（肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外）」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。 ⇒「1. 髄膜炎菌感染症／肺炎球菌感染症／感染症（肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外）」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し、本剤の副作用が増強され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2. 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。

2.5 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阻害作用及びCYP3A4誘導作用を示します。
併用注意については、電子添文をご参照ください。

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 日本人の安全性はどのような結果でしたか？
- Q8 患者の年齢によって安全性に差はありますか？
- Q9 腎移植後にC3腎症を再発した患者にも投与可能ですか？

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 重度(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)の腎機能障害のある患者では、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意してください。本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強されるおそれがあります。国際共同第Ⅲ相試験(B12301/APPEAR-C3G試験)ではスクリーニング時点でeGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されており、重度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与したときの有効性、安全性等に関する情報は限られています。

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及びC3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、C3腎症患者では、腎機能が正常な患者(46例)、軽度(eGFR 60以上、90mL/min/1.73m²未満)(26例)、中等度(eGFR 30以上、60mL/min/1.73m²未満)(20例)及び重度(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)(8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31560、31900、40610及び48950ng・h/mL、Cmaxの平均値はそれぞれ3910、3680、4790及び5170ng/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。

<マスバランス試験(A2101試験)>

健康成人に¹⁴C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。

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。

<C3腎症併合解析(参考)>

C3腎症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(B12301/APPEAR-C3G試験)、外国第Ⅱ相試験(X2202試験)、及び両試験の投与期を完了した患者が移行した継続試験(B12001B試験)のC3腎症併合解析において、本剤投与群で妊娠の報告はありませんでした。

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。下記の状況は、治験に参加した国又は地域によっては、これらのワクチンが利用可能ではなかったことによるものと考えられます。

<国際共同第Ⅲ相試験(B12301/APPEAR-C3G試験)・二重盲検投与期>

治験薬の投与前又は投与中に、安全性解析対象集団(SAF)の74例全員が髄膜炎菌・血清型A、C、Y、W-135及び多価肺炎球菌のワクチンを接種しました。インフルエンザ菌b型及び髄膜炎菌・血清型Bのワクチンを接種した患者の割合は、いずれも約8割でした。

<C3腎症併合解析>

本剤200mgを1日2回の投与前又は投与中に、併合データに含まれた101例全員が髄膜炎菌・血清型A、C、Y、W-135及び多価肺炎球菌のワクチンを接種しました。インフルエンザ菌b型及び髄膜炎菌・血清型Bのワクチンを接種した患者の割合は、いずれも約8割でした。

投与方法

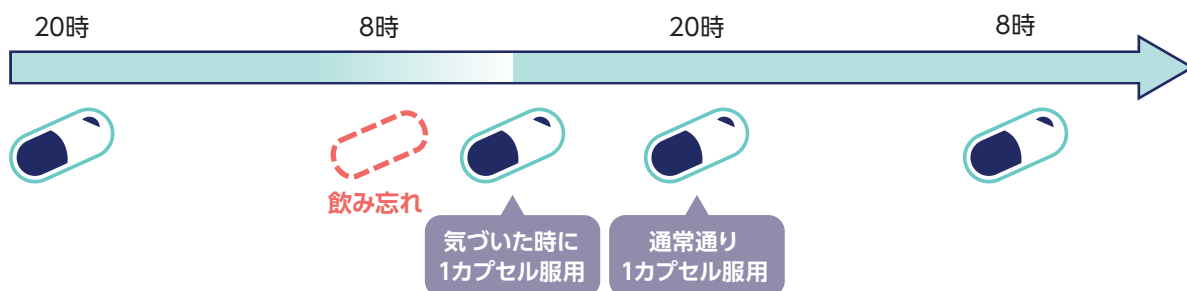
Q5 用量調節基準はありますか？

A5 本剤は用量調節できません。なお、臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験(B12301/APPEAR-C3G試験)、外国第Ⅱ相試験(X2202試験)、国際共同第Ⅲb相試験(B12001B試験)では、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 日本人の安全性はどのような結果でしたか？

A7 国際共同第Ⅲ相試験(B12301/APPEAR-C3G試験)及びC3腎症併合解析を用いて、日本人集団の安全性を評価しました。日本人患者数は少数であり、厳密な評価はできませんが、有害事象の発現状況は以下の通りでした。

<国際共同第Ⅲ相試験(B12301/APPEAR-C3G試験)・二重盲検投与期解析/試験終了時解析>

有害事象は、二重盲検投与期解析で上咽頭炎1例(1/2例)に報告されました。試験終了時解析でも上咽頭炎が1例(1/2例)に報告されました(二重盲検投与期解析での有害事象と同一)。

(データカットオフは、二重盲検投与期解析2023年11月7日、試験終了時解析2024年5月6日)

<C3腎症併合解析>

有害事象は、4例中、上咽頭炎、COVID-19、腱断裂各1例が報告されました。

(データカットオフは、2024年5月6日)

3. Q&A

Q8 患者の年齢によって安全性に差はありますか？

A8 C3腎症併合解析での有害事象の発現率は、18歳以上45歳以下(89例)で76.4%、45歳超65歳未満(10例)で80.0%でした。重篤な有害事象の発現率は、それぞれ14.6%、20.0%でした。
(データカットオフは、国際共同第Ⅲ相試験：B12301/APPEAR-C3G試験2023年11月7日、
国際共同第Ⅲb相試験：B12001B試験2023年10月1日)

なお、臨床試験に組み入れられた65歳以上の患者は少数だったため、他の年齢区分との比較は困難であり、安全性の評価には限界があることから、65歳以上の患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意してください。

Q9 腎移植後にC3腎症を再発した患者にも投与可能ですか？

A9 投与可能です。外国第Ⅱ相試験(X2202試験)では、腎移植後にC3腎症が再発した患者を組み入れ(コホートB)、11例の患者が登録されました。X2202試験の有効性及び安全性は、インタビューフォームをご参照ください。

別添1. 臨床試験の概要

●C3腎症併合解析の概要

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
C3腎症併合解析	国際共同第Ⅲ相試験 (B12301/APPEAR- C3G試験)、外国第Ⅱ 相試験(X2202試験)、 国際共同第Ⅲb相試験 (B12001B試験)	200mgを1日2回で経口投与された 101例(日本人4例)	17.22ヵ月	188.5人年

(データカットオフは、2024年5月6日)

●各臨床試験の概要

国内で承認された用法及び用量と異なる成績が含まれていますが、承認時に評価された試験成績のため紹介しています。全試験が該当します。

試験 区分	試験 番号	対象・症例数	試験 デザイン	目的	投与
国際 共同 第Ⅲ相	B12301/ APPEAR- C3G試験 ^{a)}	成人コホート: 腎移植を受けたことがない18歳以上 60歳以下の成人C3腎症患者 ・本剤群38例(日本人2例) ・プラセボ群36例(日本人2例) 青少年コホート: 腎移植を受けたことがない12歳以上 17歳以下の青少年C3腎症患者	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	有効性 安全性 PK, PD	・二重盲検投与期 本剤群: 200mgを1日2回で経口 投与 プラセボ群: 経口投与 ・非盲検投与期 本剤200mgを1日2回で経口投与
外国 第Ⅱ相	X2202 試験	・コホートA: 腎移植を受けたことがないC3腎症 患者16例 ・コホートB: 腎移植後にC3腎症の再発を認めた 患者11例	多施設共同 非盲検 非対照	有効性 安全性 PK, PD	・投与期1 本剤10mgを1日2回で開始後、25、 100、200mgを1日2回と7日ごと に漸増し、200mgを1日2回で計 9週間、経口投与 ・投与期2(任意) 本剤200mgを1日2回で経口投与
国際 共同 第Ⅲb相	B12001B 試験 ^{b)}	・自己腎コホート: 腎移植を受けたことがないC3腎症 患者 [X2202試験・コホートAから移行 した16例及びB12301試験から移行 した66例(日本人4例)] ・移植後再発コホート: 腎移植後にC3腎症の再発を認めた 患者 [X2202試験・コホートBから移行 した10例]	多施設共同 非盲検 非対照 継続試験	有効性 安全性 PK, PD	本剤200mgを1日2回で経口投与

a) 本承認申請時点でB12301試験(治験実施計画書改訂により実施された12歳以上17歳以下の青少年コホートのみ)及びB12001B試験は進行中である。

本冊子には、C3腎症の効能及び効果の対象である成人の評価に関する内容のみを記載している。

b) B12001B試験は、X2202試験又はB12301試験の継続試験である。2025年5月時点でB12001B試験は進行中の試験であり、中間解析5(データカットオフ日: 2024年5月6日)では、B12301試験から移行した患者のB12001B試験参加期間は限られるため、中間解析5の総括報告書はX2202試験から移行した患者のみを対象とした。そのため、冊子には、X2202試験から移行した患者のデータのみを記載している。

6. 用法及び用量

通常、成人にはイブタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する。

別添2. 国際共同第Ⅲ相試験の選択基準・除外基準

● 国際共同第Ⅲ相試験(B12301/APPEAR-C3G試験)

主な選択基準

項目	選択基準
年齢、性別	スクリーニング時に18歳以上60歳以下の男女(成人コホート)
C3腎症の診断	組入れ前12ヵ月以内に実施した腎生検でC3腎症と確定診断された患者(治験担当医師による確認が必要)
血清C3値	スクリーニング時に血清C3値の低下(基準値下限の0.85倍未満と定義)が認められる
尿蛋白	早朝第一尿によるUPCRが1.0g/g(113g/mol)以上
eGFR	eGFR又は実測GFRが30mL/min/1.73m ² 以上
ベースラインの治療(C3腎症に対して国内承認範囲外)	最大推奨用量又は最大忍容用量のアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEi)又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)を、治験薬の投与開始前90日以上一定用量で受けている患者。ミコフェノール酸(MPA)、全身性副腎皮質ステロイド、ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬(SGLT2i)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬等の尿蛋白抑制作用のある他の薬剤を使用する場合は、同様に90日以上一定用量で受けている患者
ワクチン接種	髄膜炎菌、肺炎球菌、及びインフルエンザ菌に対するワクチンを、治験薬投与開始の2週間以上前に接種している患者(インフルエンザ菌は各国又は地域で使用可であれば接種)。ワクチン接種から2週間以内に治験薬の投与を開始する必要がある場合は、抗生物質の予防投与を開始すること

C3腎症に対して国内承認範囲外: ACEi、ARB、MPA、ステロイド、SGLT2i、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬等

主な除外基準

項目	除外基準
移植歴	腎移植を含む何らかの細胞又は臓器移植を受けたことがある患者
間質線維化又は尿細管萎縮	腎生検で50%を超える間質線維化/尿細管萎縮が示された患者
感染症	・ 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 ・ 治験薬投与開始前14日以内に活動性かつ全身性の細菌、ウイルス又は真菌感染症に罹患していた患者
補体阻害薬による治療歴	スクリーニング来院前6ヵ月以内に補体因子阻害薬(例: B因子阻害薬、D因子阻害薬、C3阻害薬、抗C5抗体、C5a受容体拮抗薬)を使用した患者
免疫抑制剤又は副腎皮質ステロイドの併用	治験薬投与開始前90日以内に免疫抑制剤(MPAを除く)若しくはシクロホスファミドの投与又はプレドニゾロン換算7.5mg/日超(又は類似するステロイドの等価量)の全身投与を受けた患者
合併症	・ 腎生検で50%以上の糸球体に半月体形成が認められる急速進行性糸球体腎炎の患者(3ヵ月以内にeGFRが50%低下と定義) ・ 急性感染後糸球体腎炎の患者 ・ 単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)の患者

別添

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 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)