

審議結果報告書

令和元年 6 月 3 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販売名〕 ユルトミリス点滴静注300mg
〔一般名〕 ラブリズマブ（遺伝子組換え）
〔申請者名〕 アレクシオンファーマ合同会社
〔申請年月日〕 平成 30 年 9 月 28 日

〔審議結果〕

令和元年 5 月 28 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報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承認条件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 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

令和元年 5 月 16 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] ユルトミリス点滴静注 300 mg
- [一 般 名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
- [申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する水性注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] ラブリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体 C5 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒト IgG 由来定常部からなる。L 鎖の定常部は κ 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 (γ 2 鎖) からなり、CH2 部の残り及び CH3 部は IgG4 (γ 4 鎖) からなる。H 鎖の Met429 及び Asn435 はそれぞれ Leu 及び Ser に置換されている。ラブリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラブリズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）ある。
- Ravulizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human complement C5 monoclonal antibody, human framework regions and human IgG constant regions. The L-chain constant region is derived from a human κ -chain. The CH1, hinge and a part of CH2 regions of the H-chain constant regions are derived from human IgG2 (γ 2-chain) and the rest of CH2 and CH3 regions are derived from human IgG4 (γ 4-chain). In the H-chain, Met429 and Asn435 are substituted by Leu and Ser, respectively. Ravulizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ravulizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWWQQKP GKAPKLLIYG
 ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEK

H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
 ILPGSGHTEY TENFKDRVIM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
 FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTALGCL
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT
 QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
 TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
 TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
 SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALHSHYTQK SLSLSLGK

鎖内ジスルフィド結合：実線

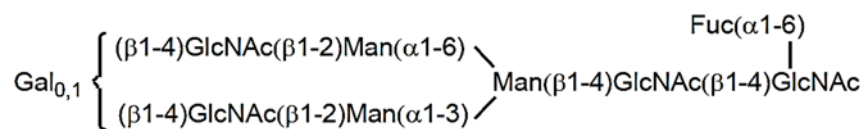
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214－H鎖 C136、H鎖 C224－H鎖 C224、H鎖 C225－H鎖 C225、H鎖 C228－H鎖 C228、H鎖 C231－H鎖 C231

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N298

部分的プロセシング：H鎖 K448

主な糖鎖の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₄₄₂H₉₉₁₂N₁₇₀₀O₂₀₃₀S₄₈（タンパク質部分）

分子量：約 148,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（30薬）第418号、平成30年9月14日付け薬生薬審発0914第1号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

[用法及び用量]

通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 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 31 年 4 月 26 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ユルトミリス点滴静注 300 mg
[一 般 名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する水性注射剤
[申請時の効能・効果] 発作性夜間ヘモグロビン尿症
[申請時の用法・用量] 通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として下記の用法・用量（初回用量を投与後、維持用量を投与する）で点滴静注する。維持用量は、初回用量を投与後 2 週間後に投与を開始し、8 週間ごとに点滴静注する。

体重 40 kg 以上 60 kg 未満／初回用量 2400 mg／維持用量 3000 mg

体重 60 kg 以上 100 kg 未満／初回用量 2700 mg／維持用量 3300 mg

体重 100 kg 以上／初回用量 3000 mg／維持用量 3600 mg

[目 次]

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等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	33
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	33

[略語等一覧]

別記のとおり。

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等

発作性夜間ヘモグロビン尿症（以下、「PNH」）は、*phosphatidylinositol glycan class A (PIGA)* 遺伝子の後天的な突然変異により赤血球表面上の終末補体制御因子 CD55 及び CD59 が欠損し、補体第二経路が持続的に活性化されることにより生じる慢性の血管内容血を主徴とする造血幹細胞疾患である（Blood 2014; 124: 2804-11、Medicine 2004; 83: 193-207）。本邦では PNH は指定難病（平成 27 年 1 月 1 日付け 厚生労働省 告示番号 62）に指定されている。現在、PNH 治療薬としてヒト補体第 5 成分（以下、「C5」）に対するヒト化モノクローナル抗体のエクリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「エクリズマブ」）が使用されているが、一部の PNH 患者で血管内容血の再発が認められており（Biol Pharm Bull 2016; 39: 285-8）、PNH の治療上の課題となっている。血管内容血の再発の一因として、エクリズマブの持続的な補体阻害効果が得られなかった可能性等が考えられている（Blood 2015; 125: 775-83）。

ラブリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、エクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換したヒト化モノクローナル抗体であり、C5 に結合してその活性化を阻害する。本薬と C5 の結合体はピノサイトーシス後のエンドソーム内で解離し、本薬は胎児性 Fc 受容体（以下、「FcRn」）と結合し、再び細胞外にリサイクルされるため、本薬はエクリズマブと比較して終末補体阻害時間が長く、血管内容血の再発の減少が期待される。

今般、申請者は、PNH 患者を対象とした国際共同試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本薬は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を予定される効能・効果として、平成 30 年 9 月 14 日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（30 薬）第 418 号）されている。

本薬は 2018 年 12 月に米国で PNH に対する治療薬として承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

エクリズマブ（重鎖の骨格：IgG2/4）の遺伝子断片に対して、エクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換（重鎖可変領域〈Y27H 及び S57H〉及び重鎖定常領域〈M429L 及び N435S〉）することにより、ラブリズマブの遺伝子断片が作成された。当該遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体をチャイニーズハムスター卵巣（以下、「CHO」）細胞に導入し、得られた細胞株から本薬の製造に適切なクローンを起源として、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限にまで培養された細胞（CAL）に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D に従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新予定とされている。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXウイルス不活化、XXXXXXXXXXイオン交換クロマトグラフィー、XXXXXXXXXXイオン交換クロマトグラフィー、

ウイルス除去ろ過、ろ過／ろ過・処方化及びろ過・分注・保存・試験工程からなる。

重要工程は、ろ過、ろ過 ウイルス不活化、イオン交換クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、ろ過／ろ過・処方化及びろ過・分注・保存・試験工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。また、実生産スケールで得られた生産培養終了後の未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、バイオバーデン、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲ではウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、生産培養終了後の未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
ウイルス不活化				
イオン交換クロマトグラフィー				
イオン交換クロマトグラフィー				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥17.85	≥26.19	≥17.24	≥13.18

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程において製造方法が 2 度変更されており、主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製造方法を「製法 1」、「製法 2」及び「申請製法」とする）。国際共同第 III 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験）では製法 1 及び製法 2 の原薬を用いて製造された製剤、国際共同第 III 相試験（ALXN1210-PNH-302 試験）では製法 2 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2：の変更等
- 製法 2 から申請製法：の変更

原薬の製法変更時には、原薬の品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には Quality by design（以下、「QbD」）の概念が利用されている（2.3）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における試験項目

一次構造／高次構造	アミノ酸分析、N 末端アミノ酸配列、アミノ酸配列、ジスルフィド結合、
物理的・化学的性質	分子量、
糖鎖構造	N 結合型糖鎖、単糖組成、
生物学的性質	C5 結合活性、FcRn 結合活性、溶血阻害活性

生物学的性質について、C5 に対する結合活性は、イムノアッセイにより確認された。C5 に対する結合反応速度は表面プラズモン共鳴（以下、「SPR」）により評価され、pH7.4 と比較して pH6.0 において結合速度定数が小さく、本薬と C5 の複合体の安定性が低いことが確認された。FcRn に対する結合反応速度は SPR により評価され、pH7.4 と比較して pH6.0 において結合活性が高いことが確認された。溶血阻害活性は、ヒト血清及びウサギ赤血球を用いた溶血性試験により確認された。

なお、本薬の Fc 領域は IgG2/4 であるため、XXXXXXXXXX（以下、「XXXXXX」）にはXXXXXXXXXXことが確認されている。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項に示した特性解析結果に基づき、XXXXXXXXXX A* 及び B* XXXXXXXXXX が目的物質関連物質とされた。また、XXXXXXXXXX A* XXXXXXXXXX A* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤においてそれぞれ設定された各規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

XXXXXXXXXX B* XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX C* XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX D* XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX E* XXXXXXXXXX、宿主由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質（以下、「HCP」）及びXXXXXXXXXX F* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、糖鎖プロファイル及びXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXキャピラリー電気泳動（以下、「XXXXXXCE」））、pH、浸透圧、純度試験（HCP、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXクロマトグラフィー（以下、「XXXXXX」））、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXキャピラリー電気泳動（以下、「XXXXXXCE」）及びXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXキャピラリー電気泳動（以下、「XXXXXXCE」））、ポリソルベート 80、バイオバーデン、エンドトキシン、XXXXXXXXXX、C5 結合活性及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3 ^{a)}	5±3℃	24 カ月	XXXXXXXXXX 製容器
加速試験	6 ^{b)}	25±2℃	12 カ月	
苛酷試験	1 ^{b)}	50℃	96 時間	

a) 製法XXXXXXXXXXで製造された原薬

b) XXXXXXXXXX製法で製造された原薬

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少及びXXXXXXXXXX A*の増加、XXXXXXXXXXCE におけるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの減少並びにXXXXXXXXXXの増加、XXXXXXXXXXCE におけるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの減少並びにXXXXXXXXXXの増加、XXXXXXXXXXCE におけるXXXXXXXXXXの減少及びXXXXXXXXXXの増加が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化のうち、XXXXXXXXXXCE 以外の変化が認められ、さらにXXXXXXXXXXの低下傾向が認められた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

以上より、原薬の有効期間は、██████████製容器を用いて、遮光下、5±3℃で保存するとき、
██████カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（30 mL）あたり本薬 300 mg を含有する注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸一水素ナトリウム七水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、撈拌、無菌ろ過・充填・巻締、包装及び試験・保管工程からなる。
重要工程は、██████████工程とされている。
製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の変更は、██████████並びに██████████及び██████████の変更である（変更後の製造方法を「申請製法」とする）。製法変更に伴い、製剤の品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。
なお、製造工程の開発には QbD の概念が利用されている（2.3）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ及び██████CE）、pH、浸透圧、純度試験（██████、██████CE 及び ████████CE）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、██████████、██████████及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略				
	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月 ^{b)}	ブチルゴム栓及び ガラスバイアル
加速試験	3	25±2℃	12 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) ████████製法で製造された原薬
b) ████████カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な品質の変化は認められなかった。
加速試験では、██████における██████████の減少及び不純物A*の増加、██████CE における██████████及び██████████の減少並びに██████████の増加、██████CE における██████及び██████の減少並びに██████████の増加、██████CE における██████████の減少及び██████████の増加が認められた。
光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。
以上より、製剤の有効期間は、ブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、紙箱にて遮光下、2～8℃

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

3.1.2 ヒト以外の動物種の C5 との交差反応性 (CTD 4.2.1.1.1 : 試験番号 RTR-0006v1.0)

ヒト C5 のエピトープマッピングから、本薬との結合に重要と考えられたヒト C5 の領域について、他動物種と比較したところ、検討された動物種ではヒトと完全に一致する種は存在しなかった。また、以下の検討結果より、本薬はヒト以外の動物種の血清の溶血に対する阻害作用を示さなかった。

- ヒト C5 の本薬との結合に重要と考えられた領域に関する遺伝子組換えヒト C5 変異体に対する本薬の結合活性及び本薬の溶血阻害作用の検討
- ヒト及び各動物種¹⁾ の血清を用いて、抗体で感作したニワトリ赤血球 (以下、「cRBCs」) の溶血に対する本薬の阻害作用の検討

3.1.3 非肥満糖尿病／重症複合型免疫不全 (NOD/SCID マウス) におけるヒト C5 存在下での本薬とエクリズマブの半減期及び C5 阻害活性 (CTD 4.2.2.7.2 : 試験番号 RTR-0008v1.0)

本薬の薬物動態と薬理力学の特徴をエクリズマブと比較検討するために、前処理としてヒト C5 を皮下投与²⁾ した NOD/SCID マウス³⁾ に、本薬 100 µg 又はエクリズマブ 100 µg を単回静脈内投与し、血中の消失半減期及び C5 阻害活性⁴⁾ を測定した。ヒト C5 存在下における本薬の血中の消失半減期はエクリズマブの血中の消失半減期より長かった (本薬 : 13.4±2.2 日、エクリズマブ : 3.9±0.5 日〈平均値±標準誤差〉)。また、C5 阻害活性は、エクリズマブ投与群では投与 14 日後には C5 阻害活性を示さなかったが、本薬投与群では投与 28 日後まで活性が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 本薬の ADCC 及び CDC 活性 (CTD 5.3.2.3.2 : 試験番号 RTR-0005v1.0)

エクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換した本薬の ADCC 及び CDC 活性へ及ぼす影響は補体 C1q 及び FcγRs⁵⁾ に対する結合親和性を指標として検討した⁶⁾。本薬は、C1q、FcγRI、FcγRIIb/c、FcγRIIIa 及び FcγRIIIb に対しての結合性は検出されなかった。本薬は FcγIIa に対して弱い結合を示したものの、その結合親和性はエクリズマブと同程度であった。申請者は、本薬はエクリズマブと同様に ADCC 及び CDC 活性をほぼ示さないと考えられると説明している。

3.3 安全性薬理試験

本薬はヒト以外の動物種の C5 に対する交差反応性を示さないことから (3.1.2)、本薬を用いた安全性薬理試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

本薬は、エクリズマブと同様に、終末補体カスケードの C5 に結合するヒト化抗ヒト C5 モノクローナル抗体である。PNH では、CD55 及び CD59 が欠損することで赤血球表面に細胞融解を引き起こす C5b-9

¹⁾ 霊長類 4 種及び非霊長類哺乳動物 4 種

²⁾ 本薬又はエクリズマブ投与前日にヒト C5 を 250 µg 皮下投与し、本薬又はエクリズマブ投与後 35 日間ヒト C5 を 50 µg 1 日 2 回連日皮下投与。

³⁾ 遺伝的に C5 を欠損し、かつヒト C5 及びヒト化抗体に対する免疫応答を開始できない。

⁴⁾ 各マウスから採取した血清を用いて、抗体で感作した cRBCs の溶血の有無を測定した。

⁵⁾ FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIb/c、FcγRIIIa 及び FcγRIIIb

⁶⁾ 本薬は可溶性抗原を標的とするため、ADCC 及び CDC 活性を直接評価することは困難であった。

が蓄積し、血管内容血が誘発される。本薬は C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害し、C5b-9 の生成を抑制することで、溶血を抑制する。また、本薬はエクリズマブよりも血中濃度が長く維持されるように、エクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換したヒト化モノクローナル抗体であり、早期エンドソームから血管内腔への FcRn を介した抗体リサイクルの効率を高めるように改変された。

効力を裏付ける試験において、本薬はヒト以外の動物種の C5 に対する交差反応性を示さないこと及び PNH の病態を呈するモデル動物は確立していないことから、*in vivo* 試験は実施していない。しかしながら、以下の検討結果より、本薬は PNH に対して血管内容血を抑制し、エクリズマブと比較して C5 阻害活性が持続することが期待できると考える。

- *in vitro* において、本薬がヒト C5 と結合すること及びヒト血清による cRBCs の溶血を抑制することが確認されたこと。
- NOD/SCID マウスにおいて、ヒト C5 存在下では、本薬はエクリズマブよりも血中の消失半減期が長く、また C5 阻害活性が維持されたこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

サルに本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。本薬はヒト化 IgG モノクローナル抗体であり、ヒト C5 に対して結合特異性が高く、ヒトに投与された本薬は標的タンパクである C5 に主に分布していることが考えられたこと、本薬のヒトにおける分布容積⁷⁾を踏まえると、組織移行性は高くはないと考えられること等から、本薬の分布に関する検討は実施されていない。また、本薬は静脈内投与後、ペプチドやアミノ酸に分解されることが考えられたことから、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。

なお、薬理試験において、前処理としてヒト C5 を皮下投与した NOD/SCID マウスに本薬を単回静脈内投与したときの、本薬の血中の消失半減期が検討された (3.1.3)。また、本薬の乳汁排泄について、ヒト化 IgG モノクローナル抗体は乳汁中へ移行することが報告されていること (Int Immunol. 2001; 13: 993-1002) から、本薬も乳汁排泄されることが考えられると申請者は説明している。

4.1 吸収

4.1.1 単回静脈内投与試験 (CTD 4.2.2.7.1 : 試験番号 1727-009)

雌雄サルに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、AUC_{last} は本薬の用量に応じて増加し異なる傾向は認められなかった。

表 5 サル単回静脈内投与時における本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	性別	例数	AUC _{last} (mg・h/mL)	t _{1/2} (h)
60	雄	2	470、546	474、479
	雌	2	598、701	547、649
150	雄	2	1,160、787	759、61 ^{a)}
	雌	2	1,030、1,460	54 ^{a)} 、88 ^{a)}

a) 抗薬物抗体発現により低下したと申請者は考察している

⁷⁾ 国内第 I 相試験 (ALXN1210-HV-104 試験) において、日本人健康成人に本薬 400 及び 800 mg を単回静脈内投与したときの分布容積はそれぞれ 3.7 及び 3.4 L と算出された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬はエクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換したヒト化モノクローナル抗体であり、ヒト以外の動物種の C5 に対する交差反応性を示さないことから (3.1.2)、マウス抗マウス C5 モノクローナル抗体 (以下、「BB5.1 mAb」) を用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が提出され、いずれもエクリズマブの初回承認時に評価済みである (「ソリリス点滴静注 300 mg 審査報告書」〈平成 22 年 2 月 18 日〉参照)。また、本薬を用いた非臨床毒性試験として、組織交差反応性試験が実施された⁸⁾。

5.1 その他の試験

5.1.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの組織を用いた組織交差反応性試験が実施された。その結果、染色分布は表 6 のとおりであり、ヒトで C5 の分泌が報告されている単核球、樹状細胞、血小板等に一致することが示された。

表 6 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト組織 <i>in vitro</i>	凍結切片に本薬のフル オレセイン標識体 2 及 び 20 µg/mL を添加	染色パターンは以下のとおりであった。 ・ほとんどのヒト組織のタンパク様成分 ・以下の組織の細胞質／細胞質顆粒 大腸、食道、リンパ節、副甲状腺、脾臓及び扁桃腺の単核球、血液スミアの 血小板及び骨髄、骨髄中の巨核球、ファローピウス管 (卵管)、肝臓 (肝細 胞)、腎管及び頸部の上皮、肺中皮 C5 は循環血液中の血清タンパク質であり、タンパク様成分は染色された。	4.2.3.7.3.1
カニクイザル 組織 <i>in vitro</i>	凍結切片に本薬のフル オレセイン標識体 2 又 は 20 µg/mL を添加	染色パターンは以下のとおりであった。 ・ほとんどのカニクイザル組織のタンパク様成分 ・以下の組織の細胞質／細胞質顆粒：リンパ節、脾臓及び扁桃腺の単核球、 ファローピウス管 (卵管) の上皮 ヒト組織交差反応性試験においてヒト組織パネルで認められた染色パター ンと比較して、いずれも強度及び出現頻度は低かった ^{a)} 。	4.2.3.7.3.2

a) 観察された染色は乾燥、固定剤の曝露又は他の要因による「擬陽性」と考えられる。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて以下のように説明している。

本薬はエクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換したヒト化モノクローナル抗体である。本薬はエクリズマブよりも C5 阻害時間が延長されることが示されたが (3.1.3)、BB5.1 mAb を用いた毒性試験で持続的な C5 阻害による毒性所見は認められていない (「ソリリス点滴静注 300 mg 審査報告書」〈平成 22 年 2 月 18 日〉参照)。また、本薬の交差反応性試験において予想されない結合性は示されなかった。

以上より、本薬に関する毒性試験成績について、現時点では毒性学的に特段の問題は認められていないと考える。

機構は、検討された非臨床毒性試験において、ヒトの安全性に対し懸念されるような特記すべき知見は認められていないと考える。

⁸⁾ 他に、ウサギを用いた本薬の局所刺激性試験が実施されたが、同時期に実施された非臨床薬理試験により本薬はヒト以外の動物種の C5 と交差反応性を示さないことが明らかになった。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の血清中濃度の測定には、国内第 I 相試験（ALXN1210-HV-104 試験）ではバリデートされた電気化学発光（以下、「ECL」）法が、国際共同第 III 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験）ではバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、定量下限値はそれぞれ 0.378 及び 1.00 µg/mL であった。血清中遊離 C5 濃度の測定には、国内第 I 相試験（ALXN1210-HV-104 試験）ではバリデートされた ECL 法が、国際共同第 III 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験）ではバリデートされた蛍光測定法が用いられ、定量下限値はそれぞれ 0.0274 及び 0.0183 µg/mL であった。抗薬物抗体（以下、「ADA」）及びその中和能は、ECL 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.3：試験番号 ALXN1210-HV-104 <20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人（目標症例数 16 例〈単回投与パート本薬 400 mg 及び 800 mg 群各 4 例及び反復投与パート 800 mg 8 例〉）を対象に、本薬の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検用量漸増（単回投与パート）及び固定用量試験（反復投与パート）が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、単回投与パートでは本薬 400 mg 又は 800 mg を単回静脈内投与、反復投与パートでは本薬 1 回 800 mg を 4 週間隔で 5 回静脈内投与することとされた。

治験薬が投与された 16 例（単回投与パート：8 例〈本薬 400 mg 群 4 例、800 mg 群 4 例〉、反復投与パート：8 例）全例が薬物動態解析対象集団、薬力学的効果解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 日本人健康成人における単回静脈内投与時又は反復静脈内投与時の本薬の血清中薬物動態パラメータ

	本薬投与量 (mg)	例数	AUC ^{a)} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
単回投与パート	400	4	102,000±23,000	662±155
	800	4	261,000±16,000	772±33
反復投与パート ^{b)}	800	8	204,000±31,000	825±118

平均値±標準偏差

a) 単回投与パート：AUC_{0-∞}、反復投与パート：AUC_τ

b) 本薬を 4 週に 1 回、計 5 回反復静脈投与したときの薬物動態パラメータ

薬力学について、反復投与パート本薬 800 mg 群（本薬 1 回 800 mg を 4 週間隔で 5 回静脈内投与）の血清中遊離 C5 濃度について、5 回目の静脈内投与終了 28 日後にはベースライン（初回投与前）から 99.6%減少し（8 例の平均値）、5 回目の投与終了 84 日後まで同程度で維持した。

ADA は 4 例（単回投与パート本薬 400 mg 群及び反復投与パート各 2 例）で陽性であったが、いずれも抗体価は低かった。

安全性について、有害事象は、単回投与パート本薬 400 mg 群 50.0%（2/4 例）、単回投与パート 800 mg 群 75.0%（3/4 例）及び反復投与パート 800 mg 群 100%（8/8 例）に、因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、単回投与パート 800 mg 群 25.0%（1/4 例）のみに認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」5 例（単回投与パート 400 mg 群 25.0%〈1/4 例〉、単回投与パート 800 mg 群 25.0%〈1/4 例〉及び反復投与パート 800 mg 群 37.5%〈3/8 例〉）及び「リビドー減退」

3 例（反復投与パート 800 mg 群 37.5% (3/8 例)）であり、「鼻咽頭炎」1 例（単回投与パート 800 mg 群）のみ副作用とされた。死亡例及び重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 ALXN1210-PNH-301 <2016 年 12 月～20 年 月 日カットオフ⁹⁾> (2019 年 4 月時点で継続中)）

18 歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人 PNH 患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された。

本試験では、26 週間の主要評価期及び最長 2 年間の本薬継続期間が設定された。

用法・用量は、表 8 に従い、主要評価期では本薬又はエクリズマブを 26 週（Day183）まで点滴静注し、本薬継続期間では本薬を最長 2 年間点滴静注することとされた。

表 8 用法・用量

体重	本薬		エクリズマブ	
	Day1	Day15 以降 8 週間隔	Day1、8、15、22 (1 週間隔で 4 回)	Day29 以降 2 週間隔
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	600 mg	900 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg		
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg		

薬物動態について、本薬の血清中濃度は表 9 のとおりであり、全集団と日本人集団の間に大きな差は認められなかった。

表 9 PNH 患者における静脈内投与時の血清中本薬濃度^{a)} (µg/mL) (トラフ濃度)

		40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満	100 kg 以上
全集団	Day15	424±116 (41)	378±146 (79)	334±93 (5)
	Day183	548±168 (41)	439±139 (77)	392±144 (6)
	Day351	573±175 (37)	462±186 (76)	407±162 (7)
日本人	Day15	431±123 (6)	387±99 (12)	—
	Day183	669±211 (5)	475±143 (13)	—
	Day351	734±153 (4)	511±168 (14)	—

平均値±標準偏差 (例数)

a) 本薬投与直前の血清中本薬濃度

薬力学について、本薬又はエクリズマブを静脈内投与後の血清中遊離 C5 濃度は、表 10 のとおりであり、エクリズマブ群と比較して本薬群では試験期間を通して血清中遊離 C5 濃度が低値で推移した。

なお、本薬群の血清中遊離 C5 濃度は、体重別の用量間で大きな差異はなく、また、全集団と日本人集団の間に大きな差は認められなかった。

表 10 血清中遊離 C5 濃度^{a)} (µg/mL)

	本薬群	エクリズマブ群
投与前	104.09±27.89 (125)	144.42±33.22 (117)
Day15	0.05±0.02 (125)	0.28±2.45 (120)
Day71	0.06±0.02 (125)	0.74±7.36 (118)
Day127	0.06±0.03 (124)	0.28±2.00 (119)
Day183	0.07±0.03 (125)	2.92±15.58 (119)
Day351	0.07±0.03 (120)	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 治験薬投与前の血清中遊離 C5 濃度

ADA は本薬群の 0.8% (1/125 例、外国人) 及びエクリズマブ群の 0.8% (1/121 例、外国人) で「陽性」と判定されたが、いずれも抗体価は低く、治験薬の薬物動態及び薬力学に明らかな影響は認められなかった。中和抗体は陰性であった。

⁹⁾ 最後の被験者の 52 週評価完了時点。

6.2.3 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 試験番号 ALXN1210-PNH-302 <2017 年 6 月～20 年 月 日カットオフ¹⁰⁾ > (2019 年 4 月時点で継続中))

18 歳以上のエクリズマブ投与により血管内容血が抑制されている日本人及び外国人 PNH 患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された。

用法・用量は、表 11 に従い、主要評価期では本薬又はエクリズマブを 26 週 (Day183) まで点滴静注し、本薬継続期間では本薬を最長 2 年間点滴静注することとされた。

なお、エクリズマブ最終投与から 2 週間後を Day1 とされた。

表 11 用法・用量			
体重	本薬		エクリズマブ
	Day1	Day15 以降 8 週間隔	Day1 以降 2 週間隔
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	900 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg	

薬物動態について、本薬の血清中濃度は表 12 のとおりであり、全集団と日本人集団の間に大きな差は認められなかった。

表 12 日本人 PNH 患者における静脈内投与時の血清中本薬濃度^{a)} (µg/mL) (トラフ濃度)

		40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満	100 kg 以上
全集団	Day15	448±151 (26)	395±108 (63)	344±50 (7)
	Day183	561±135 (27)	484±143 (60)	424±109 (8)
	Day351	584±146 (27)	513±164 (58)	458±134 (9)
日本人	Day15	561 ^{b)}	333±86 (3)	421 ^{b)}
	Day183	854 ^{b)}	369±132 (4)	—
	Day351	789 ^{b)}	429±101 (3)	564 ^{b)}

平均値±標準偏差 (例数)

a) 本薬投与直前の血清中本薬濃度

b) 1 例のトラフ濃度

薬力学について、本薬又はエクリズマブを静脈内投与後の血清中遊離 C5 濃度は表 13 のとおりであり、本薬群ではエクリズマブから本薬に切り替え後に血清中遊離 C5 濃度が上昇する傾向はなく試験期間を通して低値で推移した。

なお、本薬群の血清中遊離 C5 濃度に、全集団と日本人集団の間に大きな差は認められなかった。

表 13 血清中遊離 C5 濃度^{a)} (µg/mL)

	本薬群	エクリズマブ群
投与前	0.02±0.02 (96)	0.05±0.03 (97)
Day15	0.02±0.02 (96)	0.06±0.08 (96)
Day71	0.06±0.03 (96)	0.52±4.51 (96)
Day127	0.08±0.03 (96)	0.44±3.78 (95)
Day183	0.08±0.03 (95)	0.36±2.59 (94)
Day351	0.06±0.02 (94)	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 治験薬投与前の血清中遊離 C5 濃度

ADA は、エクリズマブ群の 1.0% (1/98 例、外国人) で陽性であったが、中和抗体は陰性であった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬物動態及び薬力学について、以下のように説明した。

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (ALXN1210-HV-104 試験) において、本薬 400 mg 及び 800 mg

¹⁰⁾ 最後の被験者の 52 週評価完了時点。

を単回静脈内投与したときの消失半減期の平均値はそれぞれ 662.0 時間 (27.6 日) 及び 771.7 時間 (32.2 日)、PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験) における本薬の消失半減期の推定平均値は約 49.7 日¹¹⁾ であり、エクリズマブ (平均消失半減期、約 11.3 日¹²⁾) と比較し、本薬の体内からの消失は緩徐であった。また、PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験) において、エクリズマブ群では Day71 以降のトラフ時点の血清中遊離 C5 濃度が約 0.36~0.52 µg/mL で推移していたが (表 10 及び表 13)、本薬群では試験期間 (Day351 まで) を通して血清中遊離 C5 濃度が低値で推移していた。

機構は、PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験) において、本薬投与により試験期間 (Day351 まで) を通して血清中遊離 C5 濃度が低値で推移していたことを確認した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、国際共同第 III 相試験 2 試験が提出された (表 14)。

表 14 主な有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	群、例数	有効性の主要評価項目
国際共同第 III 相	ALXN1210-PNH-301	補体阻害剤未治療の PNH 患者	非盲検 実薬対照	<主要評価期間 (Day183 まで)> 本薬群: 125 例 (日本人 18 例) エクリズマブ群: 121 例 (日本人 15 例) <本薬継続期間 (Day183 以降)> 本薬継続例: 124 例 (日本人 18 例) 本薬切替例: 119 例 (日本人 14 例)	- 濃厚赤血球 (pRBC) 輸血回避 - 期間を通して、乳酸脱水素酵素 (LDH)^{a)} が基準値上限の 1 倍以下 (LDH 正常化)
国際共同第 III 相	ALXN1210-PNH-302	エクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されている PNH 患者	非盲検 実薬対照	<主要評価期間 (Day183 まで)> 本薬群: 97 例 (日本人 5 例) エクリズマブ群: 98 例 (日本人 7 例) <本薬継続期間 (Day183 以降)> 本薬継続例: 97 例 (日本人 5 例) 本薬切替例: 95 例 (日本人 7 例)	乳酸脱水素酵素 (LDH)^{a)} 変化率

a) 赤血球中に含まれる酵素であり、溶血により逸脱することから溶血の程度の指標となる

7.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 ALXN1210-PNH-301 <2016 年 12 月~20 年 月 日カットオフ¹³⁾> (2019 年 4 月時点で継続中))

18 歳以上の補体阻害剤未治療の PNH 患者 (表 15) (目標症例数 214 例、各群 107 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非盲検実薬対照並行群間比較試験が日本を含む 25 の国及び地域の 123 施設 (国内 24 施設) で実施された。

¹¹⁾ 健康成人を対象とした本薬の第 I 相試験、PNH 患者を対象とした本薬の第 II 相試験及び第 III 相試験のデータセットから構築した母集団薬物動態解析を用いて算出。

¹²⁾ PNH 患者を対象にエクリズマブ 600 mg を週 1 回で計 4 回、その 1 週間後からエクリズマブ 900 mg を 2 週に 1 回投与した第 III 相試験 (C04-001 試験) のデータを用いて算出。

¹³⁾ 最後の被験者の 52 週評価完了時点。

表 15 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・高感度フローサイトメトリー（赤血球と、顆粒球又は単球でクローンサイズが 5%以上ある白血球で評価）により PNH と確定診断されている
- ・スクリーニング前 3 カ月以内に以下の PNH 関連徴候又は症状を有する
疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、ヘモグロビン値 10 g/dL 未満、主要血管事象歴、嚥下障害、勃起不全、PNH に伴う濃厚赤血球（pRBC）輸血歴
- ・スクリーニング時に乳酸脱水素酵素（LDH）が基準値上限（246 U/L）の 1.5 倍以上
- ・治験薬投与開始前 3 年以内又は投与開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種

<主な除外基準>

- ・補体阻害剤治療歴がある
- ・スクリーニング時の血小板数が 30,000/mm³ 未満
- ・スクリーニング時の好中球絶対数が 500/ μ L 未満
- ・スクリーニング時の体重が 40 kg 未満
- ・髄膜炎菌感染歴がある
- ・治験薬投与開始前 14 日以内の活動性かつ全身性の細菌性、ウイルス性又は真菌性の感染症

本試験では、26 週間（Day183 まで）の主要評価期間及び最長 2 年間の本薬継続期間が設定された（図 1）。

用法・用量は、表 16 に従い、主要評価期間では本薬又はエクリズマブを 26 週（Day183）まで点滴静注し、本薬継続期間では本薬を最長 2 年間点滴静注することとされた。

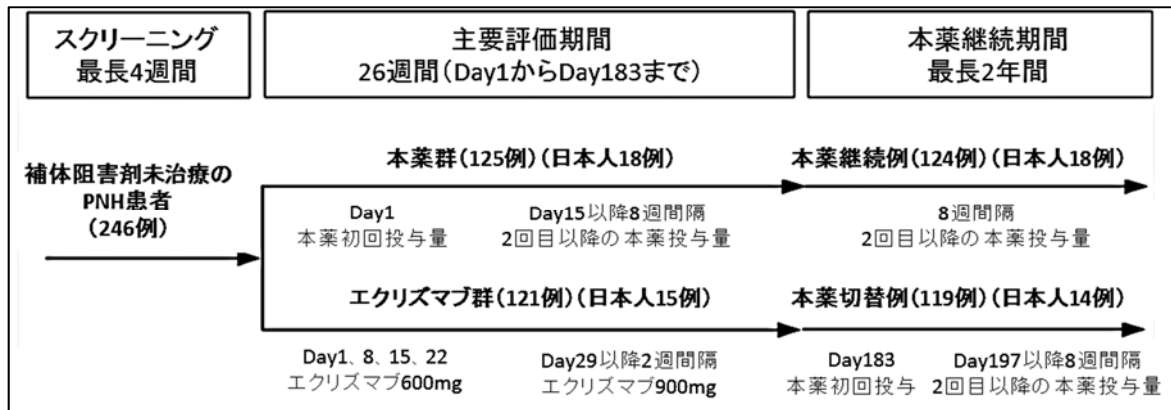


図 1 試験デザイン（国際共同第 III 相試験：ALXN1210-PNH-301 試験）

表 16 用法・用量

体重	本薬		エクリズマブ	
	Day1	Day15 以降 8 週間隔	Day1, 8, 15, 22 (1 週間隔で 4 回)	Day29 以降 2 週間隔
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	600 mg	900 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg		
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg		

ランダム割付けされた 246 例（本薬群 125 例〈日本人 18 例〉及びエクリズマブ群 121 例〈日本人 15 例〉）全例に治験薬が投与され、Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。主要評価期間である 26 週までの中止例は、エクリズマブ群の 2 例（「医師の判断」及び「被験者による同意撤回」各 1 例）であった。日本人で 26 週までの中止例はいなかった。

26 週以降の本薬継続期間には、FAS のうち本薬群で移行しなかった 1 例及びエクリズマブ群で Day183 までに中止となった 2 例を除いた、本薬群 124 例（日本人 18 例）及びエクリズマブ群 119 例（日本人 14 例）が移行した。本薬継続期間の 52 週までの中止例は、本薬群から移行して本薬を継続投与した症例（以下、「本薬継続例」）3 例（「医師の判断」、「妊娠」及び「その他」各 1 例）及びエクリズマブ群から移行し本薬へ切り替えた症例（以下、「本薬切替例」）5 例（「有害事象」及び「医師の判断」各 2 例、「肺

腺癌による死亡¹⁴⁾」1例)であった。日本人で本薬継続期間の52週までの中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目である「Day183までの濃厚赤血球(以下、「pRBC」)輸血¹⁵⁾回避を達成した被験者の割合」及び「Day29からDay183までの乳酸脱水素酵素(以下、「LDH」)が基準値上限の1倍以下(以下、「LDH正常化」)」は、表17のとおりであった。「Day183までのpRBC輸血回避を達成した被験者の割合」について、本薬群とエクリズマブ群の群間差(本薬群－エクリズマブ群)の95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性限界値(−20%)¹⁶⁾を上回ったことから、本薬群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された。また、「Day29からDay183までのLDH正常化」について、本薬群のエクリズマブ群に対するオッズ比の95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性限界値(0.39)¹⁷⁾を上回ったことから、本薬群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された。

表17 主要評価項目の結果(FAS)

	本薬群 (125 例)	エクリズマブ群 (121 例)
pRBC 輸血回避		
Day183 までの pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合 [95%信頼区間]	73.6% (92 例) [65.87, 81.33]	66.1% (80 例) [57.68, 74.55]
群間差 (本薬群－エクリズマブ群) ^{a)} [95%信頼区間]	6.8% [-4.66, 18.14]	
LDH 正常化		
Day29 から Day183 までの LDH 正常化 ^{b)} [95%信頼区間]	53.6% [45.9, 61.2]	49.4% [41.7, 57.0]
オッズ比 ^{c)} [95%信頼区間]	1.187 [0.796, 1.769]	

a) ランダム化時の層(輸血歴<治験薬投与開始前1年間のpRBC輸血ユニット数*が0、1～14、15以上)、スクリーニング時のLDH値(基準値上限の1.5倍以上3倍未満、3倍以上)による6つの層内におけるグループ間差について調整したMantel-Haenszel法

*: pRBC輸血ユニットは、日本のpRBC1単位量の量は海外で使用されているpRBC1単位の約半分であることから、日本人被験者のpRBC1単位は0.5単位に換算

b) Day29からDay183までの期間を通じ調整したLDHの正常化率
投与群、輸血歴、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式(個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した)

c) エクリズマブ群に対する本薬群のオッズ比
投与群、輸血歴、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式(個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した)

安全性について、Day1からDay183まで(主要評価期間)の有害事象は本薬群88.0%(110/125例)及びエクリズマブ群86.8%(105/121例)、副作用は本薬群40.8%(51/125例)及びエクリズマブ群41.3%(50/121例)に認められた。日本人集団における主要評価期間の有害事象は、本薬群94.4%(17/18例)及びエクリズマブ群93.3%(14/15例)、副作用は本薬群61.1%(11/18例)及びエクリズマブ群53.3%(8/15例)に認められた。主要評価期間に全集団のいずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用(全集団及び日本人集団)はそれぞれ表18及び表19のとおりであった。

¹⁴⁾ 本薬との因果関係は否定された。

¹⁵⁾ 以下のいずれかに該当した場合、輸血の有無に関わらず、pRBC輸血実施例とされた。

・ヘモグロビン値が9 g/dL以下で輸血が必要とされる重症度を呈する徴候・症状を伴う
・臨床徴候や症状にかかわらず、ヘモグロビン値が7 g/dL以下

¹⁶⁾ 2019年以降にグローバルPNHレジストリに登録されたエクリズマブの投与を受けた患者データ(エクリズマブの投与を受けた被験者の輸血回避達成率57.1%、エクリズマブの投与を受けなかった被験者の輸血回避達成率18.6%、群間差38.5%)に基づき、群間差の1/2である20%と設定された。

¹⁷⁾ エクリズマブのプラセボ対照試験成績(TRIUMPH試験: LDH値の正常化率エクリズマブ群42%、プラセボ群10%)を参考に、群間差の1/2以下となるようなオッズ比から0.39と設定された。

表 18 全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（主要評価期間）

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (125 例)	エクリズマブ群 (121 例)	本薬群 (18 例)	エクリズマブ群 (15 例)
全有害事象	88.0 (110)	86.8 (105)	94.4 (17)	93.3 (14)
頭痛	36.0 (45)	33.1 (40)	44.4 (8)	26.7 (4)
上気道感染	10.4 (13)	5.8 (7)	16.7 (3)	0 (0)
上咽頭炎	8.8 (11)	14.9 (18)	5.6 (1)	26.7 (4)
悪心	8.8 (11)	8.3 (10)	0 (0)	6.7 (1)
下痢	8.0 (10)	4.1 (5)	11.1 (2)	0 (0)
ウイルス性上気道感染	7.2 (9)	8.3 (10)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	7.2 (9)	5.8 (7)	5.6 (1)	0 (0)
四肢痛	7.2 (9)	5.8 (7)	0 (0)	0 (0)
関節痛	6.4 (8)	6.6 (8)	5.6 (1)	0 (0)
口腔咽頭痛	6.4 (8)	5.0 (6)	11.1 (2)	0 (0)
筋肉痛	5.6 (7)	7.4 (9)	0 (0)	20.0 (3)
腹痛	5.6 (7)	5.8 (7)	11.1 (2)	0 (0)
背部痛	5.6 (7)	5.0 (6)	5.6 (1)	0 (0)
発熱	4.8 (6)	10.7 (13)	0 (0)	20.0 (3)
低カリウム血症	4.8 (6)	5.0 (6)	0 (0)	6.7 (1)
咳嗽	3.2 (4)	6.6 (8)	5.6 (1)	0 (0)
消化不良	3.2 (4)	5.0 (6)	0 (0)	0 (0)
不眠症	1.6 (2)	5.0 (6)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合% (例数)

表 19 全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた副作用（主要評価期間）

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (125 例)	エクリズマブ群 (121 例)	本薬群 (18 例)	エクリズマブ群 (15 例)
全副作用	40.8 (51)	41.3 (50)	61.1 (11)	53.3 (8)
頭痛	20.0 (25)	23.1 (28)	38.9 (7)	20.0 (3)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合% (例数)

主要評価期間に死亡例は認められなかった。

全集団において主要評価期間に重篤な有害事象は本薬群 8.8% (11/125 例：「貧血・左室不全」、「好中球減少症・子宮平滑筋腫」、「再生不良性貧血」、「血小板減少症」、「心筋虚血」、「発熱」、「レプトスピラ症」、「全身性感染」、「裂傷」、「腎疝痛」及び「深部静脈血栓症」各 1 例)、エクリズマブ群 7.4% (9/121 例：「発熱」2 例、「イレウス・結腸腺癌」、「肺炎・ウイルス性上気道感染」、「蜂巣炎・好中球減少性大腸炎」、「四肢膿瘍」、「感染」、「肺腺癌」及び「発作性夜間血色素尿症」各 1 例) に認められ、本薬群の「貧血・左室不全」、「レプトスピラ症」、「発熱」及び「全身性感染」と、エクリズマブ群の「感染」は副作用とされたが、いずれも転帰は「回復」であった。日本人集団における主要評価期間に認められた重篤な有害事象は本薬群 11.1% (2/18 例：「全身性感染」及び「心筋虚血」各 1 例)、エクリズマブ群 13.3% (2/15 例：「イレウス・結腸腺癌」及び「四肢膿瘍」各 1 例) に認められ、本薬群の「全身性感染」が副作用とされたが、転帰は「回復」であった。

主要評価期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Day1 から 52 週データカットオフ日までの安全性について、有害事象は本薬継続例 92.0% (115/125 例) 及び本薬切替例¹⁸⁾ 81.5% (97/119 例)、副作用は本薬継続例 44.0% (55/125 例) 及び本薬切替例¹⁾ 19.3% (23/119 例) に認められた。日本人集団における Day1 から 52 週データカットオフ日までの有害事象は、本薬継続例 100% (18/18 例) 及び本薬切替例¹⁾ 92.9% (13/14 例)、副作用は本薬継続例 72.2% (13/18 例)

¹⁸⁾ 本薬に切り替え以降の有害事象。

及び本薬切替例¹⁾ 21.4% (3/14 例) に認められた。全集団の本薬継続例で 5%以上に認められた有害事象は表 20 のとおりであった。52 週データカットオフ日までに全集団のいずれかの集団で 5%以上に認められた副作用は「頭痛」のみで、本薬継続例 20.0% (25/125 例、日本人 7 例) 及び本薬切替例¹⁾ 3.4% (4/119 例、日本人 0 例) に認められた。

表 20 本薬継続例で 5%以上に認められた有害事象 (52 週データカットオフ日まで)

	本薬継続例		本薬切替例 ^{a)}	
	全集団 (125 例)	日本人集団 (18 例)	全集団 (119 例)	日本人集団 (14 例)
本薬投与期間 (日) (平均値±標準偏差)	473.2±67.0	516.2±62.1	290.7±70.4	318.6±53.3
全有害事象	92.0 (115)	100 (18)	81.5 (97)	92.9 (13)
頭痛	36.8 (46)	44.4 (8)	10.1 (12)	14.3 (2)
上気道感染	19.2 (24)	38.9 (7)	8.4 (10)	0 (0)
上咽頭炎	12.0 (15)	11.1 (2)	13.4 (16)	57.1 (8)
発熱	11.2 (14)	11.1 (2)	2.5 (3)	7.1 (1)
関節痛	10.4 (13)	11.1 (2)	5.0 (6)	7.1 (1)
悪心	10.4 (13)	0 (0)	5.0 (6)	7.1 (1)
下痢	9.6 (12)	11.1 (2)	4.2 (5)	0 (0)
背部痛	8.8 (11)	5.6 (1)	2.5 (3)	0 (0)
ウイルス性上気道感染	8.8 (11)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
腹痛	8.0 (10)	11.1 (2)	6.7 (8)	0 (0)
四肢痛	8.0 (10)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)
浮動性めまい	7.2 (9)	5.6 (1)	0.8 (1)	0 (0)
低カリウム血症	7.2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	6.4 (8)	11.1 (2)	0.8 (1)	0 (0)
筋肉痛	6.4 (8)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)
嘔吐	5.6 (7)	5.6 (1)	0.8 (1)	0 (0)
不眠症	5.6 (7)	0 (0)	4.2 (5)	0 (0)
動悸	5.6 (7)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
γ-GTP 増加	5.6 (7)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
インフルエンザ様疾患	5.6 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合% (例数)

a) 本薬に切り替え以降の有害事象

Day1 から 52 週データカットオフ日までに、死亡例は 2 例 (「肺敗血症¹⁹⁾」及び「肺腺癌²⁰⁾」各 1 例、いずれも本薬切替例) 認められたが、本薬との因果関係は否定された。日本人集団で死亡例はいなかった。

Day1 から 52 週データカットオフ日までに、重篤な有害事象は本薬継続例 17.6% (22/125 例: 「再生不良性貧血」4 例、「発熱」2 例、「貧血」、「溶血」、「好中球減少症」、「血小板減少症」、「左室不全」、「心筋虚血」、「腹部ヘルニア」、「イレウス」、「胆嚢炎」、「胆石症」、「四肢膿瘍」、「带状疱疹」、「レプトスピラ症」、「敗血症性ショック」、「全身性感染」、「ウイルス性上気道感染」、「裂傷」、「子宮平滑筋腫」、「片頭痛」、「急性腎障害」、「腎仙痛」、「深部静脈血栓症」及び「頸静脈血栓症」各 1 例、重複あり) 及び本薬切替例¹⁾ 9.2% (11/119 例: 「再生不良性貧血」、「溶血性貧血」、「汎血球減少症」、「発熱」、「異型肺炎」、「子宮内膜炎」、「眼内炎」、「真菌性心内膜炎」、「肺炎」、「肺敗血症」、「上気道感染」、「子宮平滑筋腫」、「肺腺癌」、「骨髓異形成症候群」及び「動脈塞栓症」各 1 例、重複あり) に認められた。本薬継続例の「発熱」2 例、「貧血」、「左室不全」、「带状疱疹」、「レプトスピラ症」及び「全身性感染」各 1 例、本薬切替例¹⁾ の「発熱」、「再生

¹⁹⁾ 67 歳女性。治験薬投与開始後 Day478 に肺炎、肺敗血症で入院し、Day480 に気管挿管。Day481 に急性腎不全、Day487 に心房細動が発現し、Day496 に死亡。

²⁰⁾ 67 歳女性。治験薬投与開始後 Day155 に血痰が出現。継続投与期間に移行後、Day230 に精査目的で入院し、病理生検で非小細胞腺癌と診断。Day242 に治験薬の投与を中止し、化学療法を行うも呼吸困難が増悪し、Day274 に死亡。

不良性貧血」及び「肺炎」は副作用とされたが、転帰は本薬切替例の「再生不良性貧血」（未回復）以外は回復であった。日本人集団では、52 週データカットオフ日までに、重篤な有害事象は本薬継続例 11.1%（2/18 例：「带状疱疹」及び「全身性感染」各 1 例）及び本薬切替例¹⁾ 7.1%（1/14 例：「発熱」）に認められ、いずれも副作用とされたが、転帰は回復であった。

Day1 から 52 週データカットオフ日までに治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬継続例では認められず、本薬切替例¹⁾ で 1.7%（2/119 例：「肺腺癌」及び「骨髓異形成症候群」各 1 例、いずれも外国人）に認められた。

7.2 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 ALXN1210-PNH-302 <2017 年 6 月～20 年 月 日カットオフ²¹⁾> <2019 年 4 月時点で継続中>）

18 歳以上のエクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されている PNH 患者（表 21）（目標症例数 192 例、各群 96 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非盲検実薬対照並行群間比較試験が日本を含む 11 か国 49 施設（国内 5 施設）で実施された。

表 21 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・エクリズマブを 6 カ月以上投与されている ・スクリーニング時に LDH が基準値上限（246 U/L）の 1.5 倍以下 ・高感度フローサイトメトリー（赤血球、顆粒球又は単球でクローンサイズが 5%以上ある白血球で評価）により PNH と確認診断されている ・治験薬投与開始前 3 年以内又は投与開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種 <主な除外基準> ・Day1 より前の 6 カ月間に LDH が基準値上限（246 U/L）の 2 倍を超えた ・Day1 より前の 6 カ月間に主要血管事象が認められた ・スクリーニング時の血小板数が 30,000/mm³ 未満 ・スクリーニング時の好中球絶対数が 500/μL 未満 ・スクリーニング時の体重が 40 kg 未満 ・髄膜炎菌感染歴がある ・治験薬投与開始前 14 日以内の活動性かつ全身性の細菌性、ウイルス性又は真菌性の感染症
--

本試験では、26 週間（Day183 まで）の主要評価期間及び最長 2 年間の本薬継続期間が設定された（図 2）。

用法・用量は、表 22 に従い、主要評価期間では本薬又はエクリズマブを 26 週（Day183）まで点滴静注し、本薬継続期間では本薬を最長 2 年間点滴静注することとされた。

なお、前治療のエクリズマブ最終投与から 2 週間後が Day1 とされた。



図 2 試験デザイン（国際共同第 III 相試験：ALXN1210-PNH-302 試験）

²¹⁾ 最後の被験者の 52 週評価完了時点。

表 22 用法・用量

体重	本薬		エクリズマブ
	Day1	Day15 以降 8 週間隔	Day1 以降 2 週間隔
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	900 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg	

ランダム割付けされた 197 例（本薬群 98 例〈日本人 5 例〉及びエクリズマブ群 99 例〈日本人 7 例〉）のうち、2 例（本薬群及びエクリズマブ群各 1 例）が治験薬投与前に試験を中止した。治験薬が投与された 195 例（本薬群 97 例〈日本人 5 例〉、エクリズマブ群 98 例〈日本人 7 例〉）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。主要評価期間である 26 週までの中止例は、本薬群 1 例（「被験者による同意撤回」）及びエクリズマブ群 3 例（「被験者による同意撤回」、「有効性の欠如」及び「妊娠」）であった。日本人で 26 週までの中止例はいなかった。

26 週以降の本薬継続期間には、26 週までに中止となった本薬群 1 例及びエクリズマブ群 3 例を除いた、本薬群 96 例（日本人 5 例）及びエクリズマブ群 95 例（日本人 7 例）が移行した。本薬継続期間の 52 週までの中止例は、本薬群から移行して本薬を継続投与した症例（以下、「本薬継続例」）1 例（「被験者による同意撤回」）及びエクリズマブ群から移行し本薬へ切り替えた症例（以下、「本薬切替例」）の 1 例（「医師の判断」）であった。日本人で本薬継続期間の 52 週までの中止例はいなかった。

有効性について、主要評価項目である「ベースラインから Day183 までの LDH 変化率」は、表 23 のとおりであり、本薬群とエクリズマブ群の群間差（本薬群－エクリズマブ群）の 95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性限界値（15%）²²⁾を下回ったことから、本薬群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された。

表 23 ベースラインから Day183 までの LDH 変化率 (%) (FAS)

	本薬群 (97 例)	エクリズマブ群 (98 例)
ベースラインの LDH (U/L) (平均値±標準偏差)	228.01±48.712	235.22±49.710
Day183 の LDH (U/L) (平均値±標準偏差)	224.11±51.719	244.11±70.292
ベースラインから Day183 までの LDH 変化率 ^{a)} (最小二乗平均値±標準誤差)	-0.82±3.03	8.39±3.04
群間差 (本薬群－エクリズマブ群) [95%信頼区間]	-9.21 [-18.84, 0.42]	

a) 投与群、Visit、ベースラインの LDH、pRBC 輸血歴（治験薬投与開始前 1 年以内の pRBC 輸血の有無）、Visit と投与群の交互作用を固定効果とした MMRM 法

安全性について、Day1 から Day183 まで（主要評価期間）の有害事象は本薬群 87.6%（85/97 例）及びエクリズマブ群 87.8%（86/98 例）、副作用は本薬群 24.7%（24/97 例）及びエクリズマブ群 14.3%（14/98 例）に認められた。日本人集団における主要評価期間の有害事象は、本薬群 100%（5/5 例）及びエクリズマブ群 85.7%（6/7 例）、副作用は本薬群 40.0%（2/5 例）及びエクリズマブ群 0%（0/7 例）に認められた。主要評価期間に全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（全集団及び日本人集団）は表 24 のとおりであった。主要評価期間に全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた副作用は「頭痛」のみで、本薬群 14.4%（14/97 例、日本人 2 例）及びエクリズマブ群 26.5%（26/98 例、日本人 0 例）に認められた。

²²⁾ PNH レジストリに登録されたエクリズマブの投与を受けた患者データ及び臨床的な観点から 15%と設定された。

表 24 全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（主要評価期間）

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (97 例)	エクリズマブ群 (98 例)	本薬群 (5 例)	エクリズマブ群 (7 例)
全有害事象	87.6 (85)	87.8 (86)	100 (5)	85.7 (6)
頭痛	26.8 (26)	17.3 (17)	40.0 (2)	0 (0)
上咽頭炎	21.6 (21)	20.4 (20)	80.0 (4)	85.7 (6)
上気道感染	18.6 (18)	10.2 (10)	0 (0)	0 (0)
下痢	9.3 (9)	7.1 (7)	0 (0)	0 (0)
発熱	9.3 (9)	5.1 (5)	0 (0)	0 (0)
悪心	8.2 (8)	9.2 (9)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ様疾患	7.2 (7)	8.2 (8)	0 (0)	0 (0)
便秘	7.2 (7)	5.1 (5)	0 (0)	0 (0)
腹痛	6.2 (6)	9.2 (9)	0 (0)	0 (0)
疲労	6.2 (6)	6.1 (6)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	6.2 (6)	4.1 (4)	0 (0)	0 (0)
貧血	6.2 (6)	3.1 (3)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	5.2 (5)	10.2 (10)	0 (0)	0 (0)
鼻炎	5.2 (5)	4.1 (4)	20.0 (1)	0 (0)
四肢痛	5.2 (5)	4.1 (4)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	4.1 (4)	9.2 (9)	0 (0)	0 (0)
胸痛	3.1 (3)	9.2 (9)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	3.1 (3)	7.1 (7)	0 (0)	0 (0)
筋骨格痛	2.1 (2)	5.1 (5)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	0 (0)	6.1 (6)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合% (例数)

主要評価期間に死亡例は認められなかった。

全集団において主要評価期間に重篤な有害事象は本薬群 4.1% (4/97 例:「高熱・てんかん・呼吸不全」、「下気道感染」、「インフルエンザ」及び「大腸炎」各 1 例)、エクリズマブ群 8.2% (8/98 例:「発熱」3 例、「溶血」2 例、「急性腎盂腎炎」、「動悸」及び「胆石症」各 1 例)に認められ、本薬群の「高熱・てんかん・呼吸不全」とエクリズマブ群の「発熱」各 1 例は副作用とされたが、いずれも転帰は「回復」であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。日本人集団において主要評価期間に重篤な有害事象は認められなかった。

主要評価期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Day1 から 52 週データカットオフ日までの安全性について、有害事象は本薬継続例 95.9% (93/97 例) 及び本薬切替例²³⁾ 80.0% (76/95 例)、副作用は本薬継続例 33.0% (34/97 例) 及び本薬切替例¹⁾ 18.9% (18/95 例) に認められた。日本人集団における Day1 から 52 週データカットオフ日までの有害事象は、本薬継続例 100% (5/5 例) 及び本薬切替例¹⁾ 85.7% (6/7 例)、副作用は本薬継続例 40.0% (2/5 例) に認められ、本薬切替例では認められなかった。全集団の本薬継続例で 5%以上に認められた有害事象は表 25 のとおりであった。Day1 から 52 週データカットオフ日までに全集団のいずれかの集団で 5%以上に認められた副作用は「頭痛」のみで、本薬継続例 13.4% (13/97 例、日本人 2 例) 及び本薬切替例¹⁾ 2.1% (2/95 例、日本人 0 例) に認められた。

²³⁾ 本薬に切り替え以降の有害事象。

表 25 本薬継続例で5%以上に認められた有害事象 (52 週データカットオフ日まで)

	本薬継続例		本薬切替例 ^{a)}	
	全集団 (97 例)	日本人集団 (5 例)	全集団 (95 例)	日本人集団 (7 例)
本薬投与期間 (日) (平均値±標準偏差)	394.5±50.7	407.8±25.9	216.0±27.8	234.3±19.2
全有害事象	95.9 (93)	100 (5)	80.0 (76)	85.7 (6)
頭痛	32.0 (31)	40.0 (2)	12.6 (12)	0 (0)
上咽頭炎	24.7 (24)	100 (5)	7.4 (7)	28.6 (2)
上気道感染	24.7 (24)	0 (0)	10.5 (10)	0 (0)
疲労	17.5 (17)	0 (0)	14.7 (14)	0 (0)
発熱	15.5 (15)	0 (0)	7.4 (7)	0 (0)
下痢	15.5 (15)	0 (0)	5.3 (5)	14.3 (1)
悪心	11.3 (11)	0 (0)	5.3 (5)	0 (0)
腹痛	10.3 (10)	0 (0)	4.2 (4)	0 (0)
咳嗽	9.3 (9)	0 (0)	4.2 (4)	0 (0)
四肢痛	8.2 (8)	0 (0)	5.3 (5)	14.3 (1)
嘔吐	8.2 (8)	0 (0)	3.2 (3)	0 (0)
便秘	8.2 (8)	0 (0)	2.1 (2)	0 (0)
鼻炎	7.2 (7)	20.0 (1)	1.1 (1)	0 (0)
インフルエンザ様疾患	7.2 (7)	0 (0)	5.3 (5)	0 (0)
貧血	6.2 (6)	0 (0)	5.3 (5)	14.3 (1)
鼻出血	6.2 (6)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)
浮動性めまい	5.2 (5)	0 (0)	7.4 (7)	0 (0)
背部痛	5.2 (5)	0 (0)	6.3 (6)	0 (0)
尿路感染	5.2 (5)	0 (0)	3.2 (3)	0 (0)
胸痛	5.2 (5)	0 (0)	3.2 (3)	0 (0)
口腔咽頭痛	5.2 (5)	0 (0)	3.2 (3)	0 (0)
インフルエンザ	5.2 (5)	0 (0)	2.1 (2)	0 (0)
好中球減少症	5.2 (5)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合% (例数)

a) 本薬に切り替え以降の有害事象

Day1 から 52 週データカットオフ日までに、死亡例は認められなかった。

Day1 から 52 週データカットオフ日までに、重篤な有害事象は本薬継続例 11.3% (11/97 例: 「発熱」及び「インフルエンザ」各 2 例、「大腸炎」、「高熱」、「下気道感染」、「咽頭炎」、「肺炎」、「脛骨骨折」、「足変形」、「てんかん」、「うつ病」及び「呼吸不全」各 1 例、重複あり) 及び本薬切替例^{a)} 7.4% (7/95 例: 「貧血」、「溶血」、「歯痛」、「胆道仙痛」、「肝障害」、「インフルエンザ」、「胃腸炎」及び「感染」各 1 例、重複あり) に認められ本薬継続例の「発熱」、「高熱」、「てんかん」及び「呼吸不全」、本薬切替例の「感染」は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。日本人集団では、52 週データカットオフ日までに、重篤な有害事象は認められなかった。

Day1 から 52 週データカットオフ日までに治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R1.1～7.R.1.4 の検討より、PNH 患者に対する本薬の有効性は示され、日本人集団においても有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 補体阻害剤未治療の PNH 患者における有効性について

申請者は、補体阻害剤未治療の PNH 患者における有効性について、次のように説明した。

補体阻害剤未治療の PNH 患者 (7.1 表 16) を対象とした国際共同第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-301 試験) (以下、「国際共同第 III 相試験 (301 試験)」) において、主要評価項目である「Day183 までの

pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合」及び「Day29 から Day183 までの LDH 正常化」について、いずれも本薬群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された（7.1 表 17）。また、国際共同第 III 相試験（301 試験）における全集団と日本人集団の結果は表 26 のとおりであり、日本人集団の症例数は少なく、結果の解釈には限界があるが、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る傾向は認められなかった。

表 26 国際共同第 III 相試験（301 試験）の主要評価項目の結果（FAS）

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (125 例)	エクリズマブ群 (121 例)	本薬群 (18 例)	エクリズマブ群 (15 例)
pRBC 輸血回避				
Day183 までの pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合 [95%信頼区間]	73.6% (92 例) [65.87, 81.33]	66.1% (80 例) [57.68, 74.55]	83.3% (15 例) [58.58, 96.42]	53.3% (8 例) [26.59, 78.73]
群間差 (本薬群－エクリズマブ群) ^{a)} [95%信頼区間]	6.8% [-4.66, 18.14]		30.0% [-4.56, 59.60]	
LDH 正常化				
Day29 から Day183 までの LDH 正常化 ^{b)} [95%信頼区間]	53.6% [45.9, 61.2]	49.4% [41.7, 57.0]	52.1% [29.6, 73.8]	60.2% [26.7, 86.3]
オッズ比 ^{c)} [95%信頼区間]	1.187 [0.796, 1.769]		0.719 [0.158, 3.267]	

- a) ランダム化時の層（輸血歴〈治験薬投与開始前 1 年間の pRBC 輸血ユニット数が 0、1～14、15 以上〉、スクリーニング時の LDH 値〈基準値上限の 1.5 倍以上 3 倍未満、3 倍以上〉）による 6 つの層内におけるグループ間差について調整した Mantel-Haenszel 法
*：pRBC 輸血ユニットは、日本の pRBC 1 単位量の量は海外で使用されている pRBC 1 単位の約半分であることから、日本人被験者の pRBC 1 単位は 0.5 単位に換算
- b) Day29 から Day183 までの期間を通じ調整した LDH の正常化率
投与群、輸血歴、ベースラインの LDH 値を説明変数とした一般化推定方程式（個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した）
- c) エクリズマブ群に対する本薬群のオッズ比
投与群、輸血歴、ベースラインの LDH 値を説明変数とした一般化推定方程式（個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した）

国際共同第 III 相試験（301 試験）の主な副次評価項目である、「Day183 までのブレイクスルー溶血²⁴⁾が認められた被験者の割合」及び「Day183 までのヘモグロビン安定化²⁵⁾を達成した被験者の割合」は表 27 のとおりであった。「Day183 までのブレイクスルー溶血が認められた被験者の割合」は本薬群 4.0%（5/125 例）及びエクリズマブ群 10.7%（13/121 例）であり、本薬群で低い傾向が認められた。また、「Day183 までのヘモグロビン安定化を達成した被験者の割合」は、本薬群はエクリズマブ群に比べて劣る傾向は認められなかった。日本人集団では、ブレイクスルー溶血は認められず、「Day183 までのヘモグロビン安定化を達成した被験者の割合」は全集団と比べ臨床的に問題となるような差異は認められなかった。

なお、国際共同第 III 相試験（301 試験）で認められたブレイクスルー溶血（本薬群 5 例 5 件及びエクリズマブ群 13 例 15 件）のうち、感染症が関連したものは本薬群 4 件及びエクリズマブ群 6 件であった。

²⁴⁾ 貧血の悪化、乳酸脱水素酵素レベルの有意な上昇、血色素尿症及びそれらの PNH 症状の再発を伴う血管内溶血（Blood. 2017;129: 922-3）

国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）では、LDH が治験薬投与後に基準値上限（246 U/L）の 1.5 倍未満に低下した後、基準値上限の 2 倍以上に上昇し、かつ、以下の所見のうち少なくとも 1 つが新たに出現又は悪化した場合とした。

疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、ヘモグロビン値 10 g/dL 未満、主要血管事象、嚥下障害又は勃起不全

²⁵⁾ 輸血を実施せずに、血中ヘモグロビン値がベースラインより 2 g/dL 以上低下していない状態。

表 27 国際共同第 III 相試験 (301 試験) の主な副次評価項目の結果 (FAS)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (125 例)	エクリズマブ群 (121 例)	本薬群 (18 例)	エクリズマブ群 (15 例)
ブレイクスルー溶血				
Day183 までのブレイクスルー溶血が認められた 被験者の割合 [95%信頼区間]	4.0% (5 例) [0.56, 7.44]	10.7% (13 例) [5.23, 16.26]	0% (0 例)	0% (0 例)
群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	-6.7% [-14.21, 0.18]		—	
ヘモグロビン安定化				
Day183 までのヘモグロビン安定化を達成した 被験者の割合 [95%信頼区間]	68.0% (85 例) [59.82, 76.18]	64.5% (78 例) [55.93, 72.99]	72.2% (13 例) [46.52, 90.31]	53.3% (8 例) [26.59, 78.73]
群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	2.9% [-8.80, 14.64]		18.9% [-16.05, 50.40]	

a) ランダム化時の層 (輸血歴 (治験薬投与開始前 1 年間の pRBC 輸血ユニット数が 0、1~14、15 以上)、スクリーニング時の LDH 値 (基準値上限の 1.5 倍以上 3 倍未満、3 倍以上) による 6 つの層内におけるグループ間差について調整した Mantel-Haenszel 法

* : pRBC 輸血ユニットは、日本の pRBC 1 単位量の量は海外で使用されている pRBC 1 単位の約半分であることから、日本人被験者の pRBC 1 単位は 0.5 単位に換算

機構は、国際共同第 III 相試験 (301 試験) において、主要評価項目である「Day183 までの pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合」及び「Day29 から Day183 までの LDH の正常化」のいずれも、本薬群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証されたことから、補体阻害剤未治療の PNH 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。日本人集団における有効性は、全集団の有効性と比較して劣る傾向は認められておらず、日本人集団についても本薬の有効性は期待できると考える。また、主な副次評価項目である「ブレイクスルー溶血」と「ヘモグロビン安定化」についても、本薬群はエクリズマブ群に比べて劣る傾向はないこと、日本人集団も全集団と同様の傾向であることを確認した。

7.R.1.2 エクリズマブから本薬に切り替えた PNH 患者における有効性について

申請者は、エクリズマブから本薬に切り替えた PNH 患者における有効性について、次のように説明した。

エクリズマブ投与により血管内容血が抑制されている PNH 患者 (7.2 表 21) を対象とした国際共同第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-302 試験) (以下、「国際共同第 III 相試験 (302 試験)」) において、主要評価項目である「ベースラインから Day183 までの LDH 変化率」について、本薬群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された (7.2 表 23)。また、国際共同第 III 相試験 (302 試験) における全集団と日本人集団の結果は表 28 のとおりであり、日本人集団の症例数は少なく、結果の解釈には限界があるが、日本人集団における有効性は、全集団と比較して劣る傾向は認められなかった。

表 28 国際共同第 III 相試験 (302 試験) のベースラインから Day183 までの LDH 変化率 (%) (FAS)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (97 例)	エクリズマブ群 (98 例)	本薬群 (5 例)	エクリズマブ群 (7 例)
ベースラインの LDH (U/L) (平均値±標準偏差)	228.0±48.7	235.2±49.7	241.5±26.3	234.9±53.7
Day183 の LDH (U/L) (平均値±標準偏差)	224.1±51.7	244.1±70.3	245.4±47.5	251.6±53.8
ベースラインから Day183 までの LDH 変化率 ^{a)} (最小二乗平均値±標準誤差)	-0.82±3.03	8.39±3.04	8.34±5.76	15.77±5.03
群間差 (本薬群-エクリズマブ群) [95%信頼区間]	-9.21 [-18.84, 0.42]		-7.42 [-21.85, 7.01]	

a) 投与群、Visit、ベースラインの LDH、pRBC 輸血歴 (治験薬投与開始前 1 年以内の pRBC 輸血の有無)、Visit と投与群の交互作用を固定効果とした MMRM 法

国際共同第 III 相試験 (302 試験) の主な副次評価項目について、「Day183 までの pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合」及び「Day183 までのヘモグロビン安定化を達成した被験者の割合」は表 29 の

とおりであり、本薬群とエクリズマブ群は同様の傾向が認められた。日本人集団における本薬の有効性は、全集団と比較して劣る傾向は認められなかった。また、「ブレイクスルー溶血」は、本薬群には認められず、エクリズマブ群で5例7件（うち、3件は感染症が関連）に認められた。

表 29 国際共同第 III 相試験（302 試験）の主な副次評価項目の結果（FAS）

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (97 例)	エクリズマブ群 (98 例)	本薬群 (5 例)	エクリズマブ群 (7 例)
pRBC 輸血回避				
Day183 までの pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合 [95%信頼区間]	87.6% (85 例) [81.08, 94.18]	82.7% (81 例) [75.16, 90.15]	80.0% (4 例) [28.36, 99.49]	57.1% (4 例) [18.41, 90.10]
群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	5.5% [-4.27, 15.68]		22.9% [-36.23, 71.64]	
ヘモグロビン安定化				
Day183 までのヘモグロビン安定化を達成した 被験者の割合 [95%信頼区間]	76.3% (74 例) [67.82, 84.75]	75.5% (74 例) [67.00, 84.02]	60.0% (3 例) [14.66, 94.73]	28.6% (2 例) [3.67, 70.96]
群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	1.4% [-10.41, 13.31]		31.4% [-29.06, 77.74]	

a) pRBC 輸血歴（治験薬投与開始前 1 年以内の pRBC 輸血の有無）の層別内での群間差の加重組合せを用いた Mantel-Haenszel weight 法

機構は、国際共同第 III 相試験（302 試験）の主要評価項目である「ベースラインから Day183 までの LDH 変化率」について、本薬群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証されたことから、エクリズマブから本薬に切り替えた PNH 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。日本人の症例数に限りがあるものの、全集団と日本人集団で臨床的に問題となるような違いは認められなかったことから、日本人集団についても本薬の有効性は期待できると考える。また、主な副次評価項目である「Day183 までの pRBC 輸血回避」及び「Day183 までのヘモグロビン安定化」について、本薬群はエクリズマブ群に比べて劣る傾向はないこと、「ブレイクスルー溶血」は本薬群では認められなかったことから、日本人集団の本薬群の成績についても全集団と比べ劣る傾向はないことを確認した。

7.R.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の本薬の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験（301 試験）の主要評価項目である「Day183 までの pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合」及び「Day29 から Day183 までの LDH 正常化」の主な患者背景別の有効性は表 30 及び表 31 のとおりであった。また、国際共同第 III 相試験（302 試験）の主要評価項目である「ベースラインから Day183 までの LDH の変化率」の主な患者背景別の有効性は表 32 のとおりであった。一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、本薬群はエクリズマブ群に比べて劣る傾向は認められなかった。

表 30 国際共同第 III 相試験 (301 試験) : 患者背景別の主要評価項目 (pRBC 輸血回避) の結果 (FAS)

	Day183 までの pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合 ^{a)}		
	本薬群 (125 例)	エクリズマブ群 (121 例)	群間差 [95%信頼区間]
pRBC 輸血歴 (単位 ^{b)} /年)			
なし (0 単位/年)	100% (22/22)	95.2% (20/21)	4.8% [-24.78, 33.47]
1~14 単位/年	75.0% (60/80)	71.1% (54/76)	3.9% [-11.89, 19.72]
15 単位/年以上	43.5% (10/23)	25.0% (6/24)	18.5% [-11.49, 44.57]
ベースラインの LDH			
基準値上限の 1.5~3 倍	88.9% (16/18)	68.8% (11/16)	20.1% [-13.37, 51.04]
基準値上限の 3 倍以上	71.0% (76/107)	65.7% (69/105)	5.3% [-8.28, 18.52]
体重			
40 kg 以上 60 kg 未満	65.9% (27/41)	52.6% (20/38)	13.2% [-9.35, 34.36]
60 kg 以上 100 kg 未満	75.9% (60/79)	72.8% (59/81)	3.1% [-12.35, 18.49]
100 kg 以上	100.0% (5/5)	50.0% (1/2)	50.0% [-34.27, 98.73]

括弧内は、輸血回避を達成した例数/各部分集団の例数

- a) ランダム化時の層 (輸血歴 (治験薬投与開始前 1 年間の pRBC 輸血ユニット数が 0、1~14、15 以上)、スクリーニング時の LDH 値 (基準値上限の 1.5 倍以上 3 倍未満、3 倍以上)) による 6 つの層内におけるグループ間差について調整した Mantel-Haenszel 法
- b) 本邦で使用されている pRBC 1 単位中の pRBC 量は、海外で使用されている pRBC 1 単位中の pRBC 量の約半分であることから、日本人被験者の pRBC 1 単位は 0.5 単位に換算

表 31 国際共同第 III 相試験 (301 試験) : 患者背景別の主要評価項目 (LDH 正常化) の結果 (FAS)

	Day29 から Day183 までの LDH 正常化 ^{a)}		
	本薬群 (125 例)	エクリズマブ群 (121 例)	オッズ比 [95%信頼区間]
pRBC 輸血歴 (単位 ^{b)} /年)			
なし (0 単位/年)	56.5% (22 例)	68.7% (21 例)	0.59 [0.22, 1.57]
1~14 単位/年	53.3% (80 例)	44.6% (76 例)	1.42 [0.86, 2.35]
15 単位/年以上	44.4% (23 例)	40.8% (24 例)	1.16 [0.46, 2.89]
ベースラインの LDH			
基準値上限の 1.5~3 倍	59.5% (18 例)	46.2% (16 例)	1.71 [0.56, 5.23]
基準値上限の 3 倍以上	50.6% (107 例)	47.7% (105 例)	1.13 [0.73, 1.73]
体重			
40 kg 以上 60 kg 未満	54.1% (41 例)	73.6% (38 例)	0.424 [0.21, 0.85]
60 kg 以上 100 kg 未満	55.1% (79 例)	39.6 (81 例)	1.871 [1.13, 3.10]
100 kg 以上	54.6% (5 例)	29.6% (2 例)	2.864 [0.47, 17.66]

a) Day29 から Day183 までの期間を通じ調整した LDH の正常化率

- 投与群、輸血歴、ベースラインの LDH 値を説明変数とし、被験者内被験者内相関構造に対称的な 1 次自己回帰行列を仮定した一般化推定方程式 (個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した)
- b) 本邦で使用されている pRBC 1 単位中の pRBC 量は、海外で使用されている pRBC 1 単位中の pRBC 量の約半分であることから、日本人被験者の pRBC 1 単位は 0.5 単位に換算

表 32 国際共同第 III 相試験 (302 試験) : 患者背景別の主要評価項目 (LDH の変化率) の結果 (FAS)

	ベースラインから Day183 までの LDH の変化率 (%) ^{a)}		
	本薬群 (97 例)	エクリズマブ群 (98 例)	群間差 [95%信頼区間]
治験薬投与前 1 年間の輸血歴			
なし	-1.20 (84 例)	5.94 (86 例)	7.14 [-5.52, 19.79]
あり	1.04 (13 例)	9.58 (12 例)	8.52 [-24.81, 41.85]
体重			
40 kg 以上 60 kg 未満	-3.17 (27 例)	-1.07 (22 例)	-2.10 [-12.86, 8.66]
60 kg 以上 100 kg 未満	1.42 (62 例)	8.81 (74 例)	-7.40 [-23.40, 8.61]
100 kg 以上	-6.03 (8 例)	-0.32 (2 例)	-5.71 [-29.96, 18.55]

a) 投与群、Visit、ベースラインの LDH、pRBC 輸血歴 (治験薬投与開始前 1 年以内の pRBC 輸血の有無)、Visit と投与群の交互作用を固定効果とした MMRM 法

7.R.1.4 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験 (301 試験) において、本薬継続例の「Day365 までの pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合」及び「Day29 から Day365 までの LDH 正常化」は表 33 のとおりであり、Day183 までと比べ、臨床的に問題となるような大きな変化は認められず、一定の有効性は維持されていた。また、

日本人集団について、全集団と大きく異なる傾向は認められなかった。

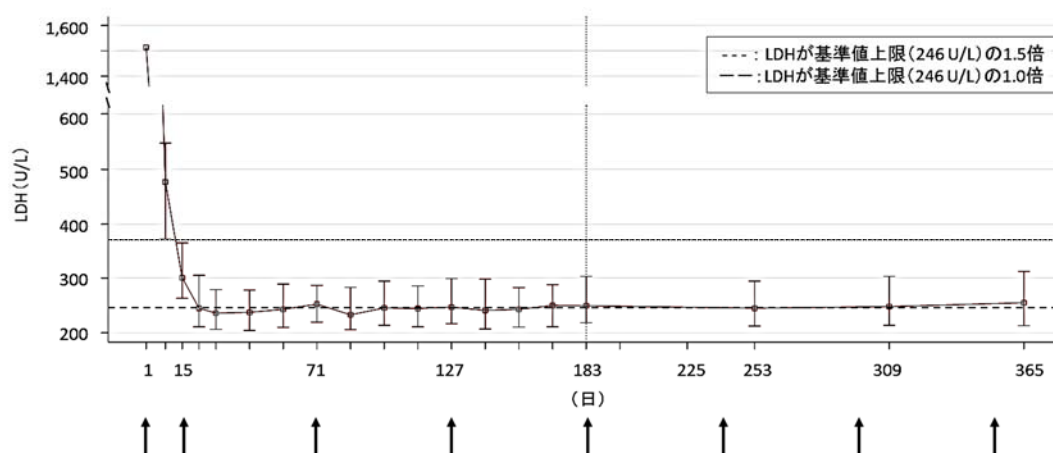
表 33 国際共同第 III 相試験（301 試験）の本薬継続例の有効性（FAS）

	本薬継続例	
	全集団（125 例）	日本人集団（18 例）
pRBC 輸血回避		
Day183 までの pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合 [95%信頼区間]	73.6%（92 例） [65.87, 81.33]	83.3%（15 例） [58.58, 96.42]
Day365 までの pRBC 輸血回避を達成した被験者の割合 [95%信頼区間]	66.4%（83 例） [58.12, 74.68]	72.2%（13 例） [46.52, 90.31]
LDH 正常化		
Day29 から Day183 までの LDH 正常化 ^{a)} [95%信頼区間]	53.6% [45.9, 61.2]	52.1% [29.6, 73.8]
Day29 から Day 365 までの LDH 正常化 ^{a)} [95%信頼区間]	53.0% [45.5, 60.5]	53.9% [31.8, 74.6]

a) Day29 から Day183 までの期間を通じ調整した LDH の正常化率

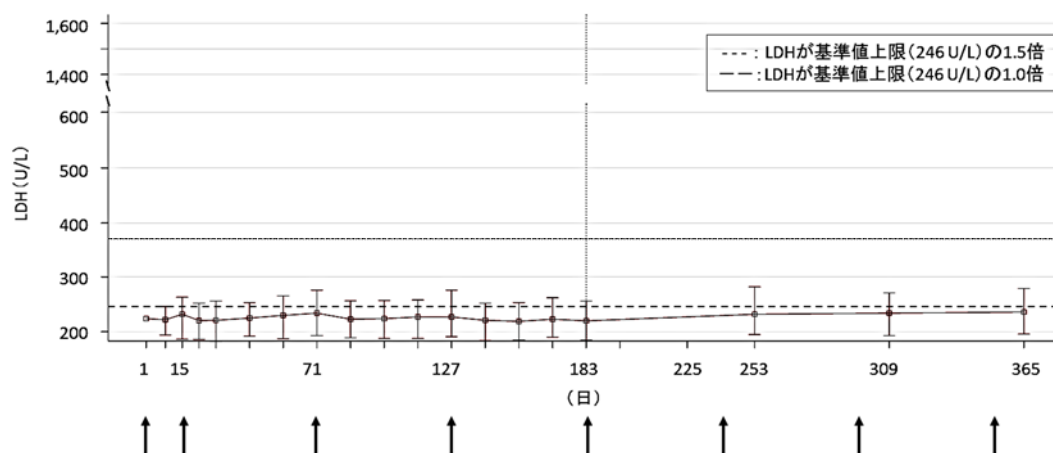
投与群、輸血歴、ベースラインの LDH 値を説明変数とした一般化推定方程式（個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した）

また、国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）における本薬継続例の Day351 までの LDH の推移は図 3 及び図 4 のとおりであり、Day183 以降に臨床的に問題となるような大きな変化は認められなかった。



※図中の矢印は本薬投与時点

図 3 LDH 値（U/L）の推移（国際共同第 III 相試験（301 試験）：FAS）（中央値と四分位範囲）



※図中の矢印は本薬投与時点

図 4 LDH 値（U/L）の推移（国際共同第 III 相試験（302 試験）：FAS）（中央値と四分位範囲）

機構は、国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）のいずれにおいても、本薬を Day351 まで投与した時の有効性が大きく低下する傾向はないことを確認した。また、日本人集団の結果は、全集団の結果と大きく異なる傾向はないことを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5 の検討の結果、本薬の安全性プロファイルは、エクリズマブと比べ特段異なる傾向は認められていないことを確認した。ただし、PNH の診断、治療に精通し、本薬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必要があると考える。臨床試験で検討された日本人症例数は極めて限られていることから、日本人 PNH 患者における本薬の安全性について、製造販売後調査等で情報収集し、確認する必要があると考えた。

7.R.2.1 エクリズマブと比較した本薬の安全性について

申請者は、PNH 患者に対するエクリズマブと比較した本薬の安全性について、エクリズマブが比較対照とされた国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）の併合解析の結果から、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の併合解析（主要評価期間）における有害事象の概要は、表 34 のとおりであった。国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の全集団において、本薬群とエクリズマブ群で有害事象の発現割合及び認められた事象に大きな違いは認められなかった。日本人症例数は限られていることに留意する必要があるものの、全集団と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

表 34 国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の併合解析における有害事象の概要（主要評価期間）

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (222 例)	エクリズマブ群 (219 例)	本薬群 (23 例)	エクリズマブ群 (22 例)
有害事象	87.8 (195)	87.2 (191)	95.7 (22)	90.9 (20)
副作用	33.8 (75)	29.2 (64)	56.5 (13)	36.4 (8)
重篤な有害事象	6.8 (15)	7.8 (17)	8.7 (2)	9.1 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
感染症	48.6 (108)	49.8 (109)	65.2 (15)	59.1 (13)
重篤な感染症	1.8 (4)	2.3 (5)	4.3 (1)	0 (0)
Infusion reaction ^{a)}	8.6 (19)	5.9 (13)	8.7 (2)	9.1 (2)
全集団における本薬群で 10.0%以上に認められた有害事象				
頭痛	32.0 (71)	26.0 (57)	43.5 (10)	18.2 (4)
上咽頭炎	14.4 (32)	17.4 (38)	21.7 (5)	45.5 (10)
上気道感染	14.0 (31)	7.8 (17)	13.0 (3)	0 (0)
全集団における本薬群で 10.0%以上に認められた副作用				
頭痛	16.7 (37)	14.6 (32)	39.1 (9)	13.6 (3)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合%（例数）

a) 「血管浮腫」の定義に該当する事象を除く

機構は、PNH 患者を対象とした臨床試験における全集団の有害事象の発現状況について、本薬群はエクリズマブ群と比較し臨床的に問題となるような違いは認められていないことを確認した。日本人症例数は限られていることに留意する必要があるものの、日本人集団において本薬群とエクリズマブ群で有害事象等の発現状況に大きな違いはなく、全集団と比べて日本人集団で臨床上問題となる差異はないことを確認した。

7.R.2.2 用量別（体重区分別）の安全性について

国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）において、本薬群の用量は体重区分別に設定された（7.1 表 16 及び 7.2 表 22）。申請者は、本薬の用量別（体重区分別）の安全性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の併合解析（主要評価期間）における本薬群の体重区分別の有害事象の概要は表 35 のとおりであり、体重区分により有害事象の発現状況に特段問題となるような傾向は認められなかった。

表 35 国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の併合解析における
本薬群の用量別（体重区分別）の有害事象の概要（主要評価期間）

	40 kg 以上 60 kg 未満 (68 例)	60 kg 以上 100 kg 未満 (141 例)	100 kg 以上 (13 例)
有害事象	88.2 (60)	86.5 (122)	100 (13)
副作用	42.6 (29)	30.5 (43)	23.1 (3)
重篤な有害事象	5.9 (4)	7.1 (10)	7.7 (1)
感染症	48.5 (33)	50.4 (71)	30.8 (4)
重篤な感染症	2.9 (2)	0.7 (1)	7.7 (1)
Infusion reaction ^{a)}	8.8 (6)	9.2 (13)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合%（例数）

a) 「血管浮腫」の定義に該当する事象を除く

機構は、国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の本薬群用量別（体重区分別）の有害事象の発現状況について、臨床的に特段問題となるような傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.3 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の併合解析における本薬継続例での本薬の時期別の有害事象の発現割合は表 36 のとおりであり、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 36 継続例国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の併合解析における
本薬継続例の時期別の有害事象の概要（Day350 まで）

	Day1～14 (222 例)	Day15～70 (221 例)	Day71～126 (221 例)	Day127～182 (221 例)	Day183～238 (221 例)	Day239～294 (219 例)	Day295～350 (218 例)
有害事象	42.3 (94)	60.6 (134)	58.8 (130)	51.6 (114)	42.1 (93)	35.6 (78)	37.2 (81)
副作用	19.8 (44)	15.8 (35)	9.5 (21)	10.4 (23)	6.3 (14)	4.6 (10)	4.6 (10)
重篤な有害事象	0 (0)	1.8 (4)	3.6 (8)	1.8 (4)	4.1 (9)	2.3 (5)	1.4 (3)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	1.4 (3)	0.9 (2)	0.9 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合%（例数）

機構は、国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）における本薬継続例での本薬の時期別の安全性について、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向がないことを確認した。

7.R.2.4 注目すべき有害事象

申請者は、本薬はエクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換したヒト化モノクローナル抗体であることから、エクリズマブの添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象、エクリズマブの医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）に設定されて事象について、以下の検討を行った。

7.R.2.4.1 髄膜炎菌感染症及び感染症

申請者は、髄膜炎菌感染症及び感染症の有害事象について以下のように説明した。

本薬は、エクリズマブと同様に、C5 を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられることから、髄膜炎菌による髄膜炎や敗血症等、重篤な感染症を発症する恐れがある。本薬の臨床試験では、エクリズマブの髄膜炎菌感染に対する安全対策に基づき、治験薬投与開始前 3 年以内又は投与開始時の髄膜炎菌ワクチン接種を必須とし、髄膜炎菌感染歴がある PNH 患者は除外した。

国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）では、髄膜炎菌関連の感染症は認められなかった。PNH 患者を対象とした海外臨床試験において、髄膜炎菌関連の感染症は 3 例（海外第 I 相試験〈ALXN1210-PNH-103 試験²⁶⁾〉1 例：「髄膜炎菌感染」、海外第 II 相試験〈ALXN1210-PNH-201 試験²⁷⁾〉2 例：「髄膜炎菌感染」及び「髄膜炎菌性敗血症」各 1 例）で認められたが、いずれも転帰は「回復」であった。また、本薬の PNH 以外の疾患を対象とした国内外の臨床試験において、現時点までに髄膜炎菌関連の感染症は報告されていない。

感染症関連の有害事象は、国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の併合解析（Day183 まで〈主要評価期間〉）で、本薬群 48.6%（108/222 例）及びエクリズマブ群 49.8%（109/219 例）に認められた。重篤な感染症は、本薬群 1.8%（4/222 例：「インフルエンザ」、「レプトスピラ症」、「下気道感染」及び「全身性感染」各 1 例）、エクリズマブ群 2.3%（5/219 例：「四肢膿瘍」、「蜂巣炎」、「感染」、「肺炎」、「急性腎盂腎炎」及び「ウイルス性上気道感染」各 1 例、重複あり）に認められた。本薬群は、エクリズマブ群に比べ重篤な感染症が多い傾向はなく、特定の事象が多い傾向も認められなかった。なお、本薬群の日本人集団において重篤な感染症は 1 例（「全身性感染」）に認められたが、転帰は回復であった。

機構は、本薬の投与にあたっては、エクリズマブと同様に、髄膜炎菌感染症に対する適切な対策を講じ、感染症に十分留意して投与するよう本薬の添付文書において注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.4.2 Infusion reaction

申請者は、Infusion reaction²⁸⁾ について以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の併合解析（主要評価期間）における Infusion reaction は、表 37 のとおりであった。本薬群とエクリズマブ群の Infusion reaction の発現割合は同程度であり、本薬群で特定の事象が多い傾向は認められなかった。また、本薬群及びエクリズマブ群いずれにおいても重篤な事象はなかった。日本人集団では、全集団と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

²⁶⁾ 外国人 PNH 患者を対象に、①Day1 及び Day8 に本薬 400 mg、Day15 に本薬 600 mg、Day29 以降本薬 900 mg を 4 週に 1 回、②Day1 及び Day15 に本薬 600 mg、Day29 以降本薬 900 mg を 4 週に 1 回、③Day1 に本薬 600 mg、Day15 に本薬 900 mg、Day29 以降本薬 1,800 mg を 4 週に 1 回、のいずれかを投与した海外第 I 相試験

²⁷⁾ 外国人 PNH 患者を対象に、①Day1 に本薬 1,400 mg、Day15 に本薬 1,000 mg、Day29 以降本薬 1,000 mg を 4 週に 1 回、②Day1 に本薬 2,000 mg、Day22 に本薬 1,600 mg、Day43 以降本薬 1,600 mg を 6 週に 1 回、③Day1 及び Day15 に本薬 1,600 mg、Day29 以降本薬 2,400 mg を 8 週に 1 回、④Day1 に本薬 3,000 mg、Day29 以降本薬 5,400 mg を 12 週に 1 回、のいずれかを投与した海外第 II 相試験

²⁸⁾ MedDRA 標準検索式（狭域）の事象名で「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に該当する因果関係が否定できない有害事象（ただし、「血管浮腫」の定義に該当する事象を除く）

表 37 国際共同第 III 相試験 (301 試験及び 302 試験) の併合解析における Infusion reaction^{a)} (主要評価期間)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (222 例)	エクリズマブ群 (219 例)	本薬群 (23 例)	エクリズマブ群 (22 例)
全 infusion reaction	8.6 (19)	5.9 (13)	8.7 (2)	9.1 (2)
発疹	2.3 (5)	1.8 (4)	0 (0)	4.5 (1)
アレルギー性鼻炎	2.3 (5)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
注入に伴う反応	1.8 (4)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
そう痒性皮膚疹	0.9 (2)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
湿疹	0.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚炎	0.5 (1)	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)
アレルギー性皮膚炎	0.5 (1)	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)
過敏症	0 (0)	1.4 (3)	0 (0)	4.5 (1)
アトピー性皮膚炎	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
紅斑性皮膚疹	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
斑状丘疹状皮膚疹	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.1 発現割合% (例数)

a) MedDRA 標準検索式 (狭域) の事象名で「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に該当する因果関係が否定できない有害事象 (ただし、「血管浮腫」の定義に該当する事象を除く)

なお、52 週データカットオフ日までの全投与期間 (主要評価期間 + 継続投与期間) に、全集団の本薬継続例において Infusion reaction の発現割合は 10.2% (25/244 例) であり、長期投与時に新たな事象が認められる傾向はなく、重篤な事象も認められなかった。

Infusion reaction に関連する事象として、血管浮腫に関連する事象は、52 週データカットオフ日までの全投与期間 (主要評価期間 + 継続投与期間) に本薬継続例で 2.7% (6/222 例: 「蕁麻疹」4 例、「眼瞼浮腫」及び「歯肉腫脹」各 1 例) に認められた。また、重篤な皮膚反応に関連する事象は、認められなかった。

機構は、国際共同第 III 相試験 (301 試験及び 302 試験) の併合解析 (主要評価期間) において認められた Infusion reaction について、重篤な事象は認められず、本薬群はエクリズマブ群と比較して臨床的に特段問題となるような違いは認められていないことを確認した。日本人集団では、全集団と比較して臨床問題となる傾向は認められなかった。また、長期投与時に新たな事象が認められる傾向はないことを確認した。

7.R.2.4.3 投与中止後の溶血について

申請者は、PNH 患者における本薬投与中止後の溶血について以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験 (301 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (302 試験) では、本薬が投与中止となった症例は 1 例のみであったため、本薬の投与中止後の溶血リスクについては検討できなかった。しかしながら、薬理作用の観点から、エクリズマブと同様に本薬投与中止後に終末補体阻害効果の消失により溶血が生じるリスクがあると考えられることから、本薬についてもエクリズマブと同様に、投与中止後の溶血について、添付文書において注意喚起する。

機構は、国際共同第 III 相試験 (301 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (302 試験) において、本薬投与中止後の溶血リスクは検討できなかったものの、本薬の薬理作用を踏まえ、エクリズマブと同様に、本薬の添付文書において本薬投与中止後の溶血について注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.5 抗薬物抗体及び中和抗体について

申請者は、本薬を投与したときの ADA 及び中和抗体の発現状況について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（301 試験）では、52 週カットオフ日までに本薬投与により ADA 陽性となった被験者の割合は 0.8%（1/125 例）であったが、抗体価は低く、薬物動態及び薬力学的効果への明らかな影響はなく（6.2.2 参照）、安全性への影響も認められなかった。中和抗体は陰性であった。国際共同第 III 相試験（302 試験）では ADA 陽性となった被験者はいなかった。

機構は、国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）の ADA の発現割合は低く、現時点で ADA が本薬の有効性及び安全性に大きく影響する傾向は認められていないと考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、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。

本邦では PNH に対する薬物療法としてエクリズマブが用いられているが、一部の患者では、エクリズマブの持続的な補体阻害効果が得られなかった可能性等から、血管内溶血の再発が認められており、PNH の治療上の課題となっている。本薬は、エクリズマブと同様に、C5 に結合してその活性化を阻害するヒト化モノクローナル抗体であり、エクリズマブに比べて消失半減期は長く、Day1、Day15、以降 8 週間隔で静脈内投与することで C5 阻害活性が持続すると考えられる。

本薬の有効性について、補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（301 試験）において、本薬群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された（7.R.1.1）。また、エクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されている PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（302 試験）において、エクリズマブから本薬に切り替えても有効性に特段問題となるような傾向は認められていないことを確認した（7.R.1.2）。本薬の安全性について、国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）において本薬群とエクリズマブ群の安全性プロファイルは類似しており、エクリズマブと同様に、PNH に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与される限り、本薬の安全性は許容可能と考えられた（7.R.2）。

以上より、本薬は PNH に対して臨床的意義があると考ええる。

機構は、PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）成績から、本薬は PNH 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（301 試験）及びエクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されている PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（302 試験）において、それぞれ本薬の有効性が示され（7.R.1）、本薬群とエクリズマブ群の安全性プロファイルは類似しており、エクリズマブと同様に、PNH に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与される限り、本薬の安全性は許容可能と考えられることから（7.R.2）、本薬の効能・効果を「発作性夜間ヘモグロビン尿症」とすることは妥当と考える。

機構は、PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）において、補体阻害剤未治療の PNH 患者及びエクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されている PNH 患者のいずれに対しても本薬の有効性は示されたことから（7.R.1）、PNH に十分な知識を持つ医

師のもとで本薬が投与される場合には、安全性についても許容可能と考えられることから（7.R.2）、本薬の効能・効果を「発作性夜間ヘモグロビン尿症」とすることは差し支えないと考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）における本薬の用法・用量は、外国人健康成人又は外国人 PNH 患者を対象とした海外臨床試験（ALXN1210-HV-102 試験²⁹⁾、ALXN1210-PNH-103 試験³⁰⁾ 及び ALXN1210-PNH-201 試験³¹⁾）における薬物動態、薬力学的及び LDH に関するデータを用いたシミュレーションから、本薬投与により血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL³²⁾ 未満に減少すると推測された本薬の用法・用量を設定した。

国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）の結果、本薬の有効性は示され（7.R.1）、安全性はエクリズマブと比較して臨床上大きな問題は見られなかった（7.R.2）。また、試験期間を通して血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満であった（6.2.2 表 10 及び 6.2.3 表 13）。いずれの試験においても、日本人集団における有効性及び安全性は、全集団の傾向と比べて臨床的に問題となるような大きな差異は認められなかった（7.R.1 及び 7.R.2）。

以上より、本薬の申請用法・用量は、国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）に準じて設定した。なお、補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（301 試験）において、血管内容血の指標である LDH 値は、本薬投与開始 2 週間後に有意に低下したことから、本薬投与開始後 2 週までに LDH 活性の低下が認められない場合は、本薬の投与継続の要否を検討する必要があると考える。

機構は、国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）の結果、本薬の有効性は示され（7.R.1）、本薬群とエクリズマブ群の安全性プロファイルは類似しており、エクリズマブと同様に、PNH に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与される限り、本薬の安全性は許容可能と考えられることから（7.R.2）、本薬の用法・用量を国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）に準じて設定することは差し支えないと考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 38 のような全症例を対象にした特定使用成績調査を計画している。

²⁹⁾ 外国人健康成人を対象に、本薬 400 mg 又は 800 mg を 4 週に 1 回、合計 4 回投与した海外第 I 相試験

³⁰⁾ 外国人 PNH 患者を対象に、①Day1 及び Day8 に本薬 400 mg、Day15 に本薬 600 mg、Day29 以降本薬 900 mg を 4 週に 1 回、②Day1 及び Day15 に本薬 600 mg、Day29 以降本薬 900 mg を 4 週に 1 回、③Day1 に本薬 600 mg、Day15 に本薬 900 mg、Day29 以降本薬 1,800 mg を 4 週に 1 回、のいずれかを投与した海外第 I 相試験

³¹⁾ 外国人 PNH 患者を対象に、①Day1 に本薬 1,400 mg、Day15 に本薬 1,000 mg、Day29 以降本薬 1,000 mg を 4 週に 1 回、②Day1 に本薬 2,000 mg、Day22 に本薬 1,600 mg、Day43 以降本薬 1,600 mg を 6 週に 1 回、③Day1 及び Day15 に本薬 1,600 mg、Day29 以降本薬 2,400 mg を 8 週に 1 回、④Day1 に本薬 3,000 mg、Day29 以降本薬 5,400 mg を 12 週に 1 回、のいずれかを投与した海外第 II 相試験

³²⁾ [REDACTED]

表 38 特定使用成績調査計画（案）

目的	使用実態下における PNH 患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	PNH 患者
目標症例数	全症例（解析対象としての目標症例数 270 例以上）
観察期間	最長 130 週まで（本薬の投与を中止した場合には、最終投与日から 16 週間後まで）
主な調査項目	・患者背景（年齢、性、体重、PNH 診断方法、罹患期間、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌）、C5 遺伝子多型（検査した場合）、既往歴（髄膜炎菌感染症を含む）、基礎疾患、合併症等） ・本薬投与状況（投与期間、投与量、中止理由を含む） ・前治療歴、併用薬、併用療法 ・有効性（LDH 変化、ヘモグロビン値の変化、QOL の変化、輸血単位数の変化） ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等）

機構は、国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）において本薬が投与された日本人 PNH 患者は極めて限られていることから、申請者が提示している全症例を対象にした製造販売後調査の実施が必要と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、提出された承認申請資料に基づいて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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験薬の管理に係る不備（保管温度を逸脱し使用可否が確認されていない治験薬の払い出し）
- ・治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与速度に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目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、期待できるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は発作性夜間ヘモグロビン尿症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 5 月 16 日

申請品目

〔販 売 名〕	ユルトミリス点滴静注 300 mg
〔一 般 名〕	ラブリズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	アレクシオンファーマ合同会社
〔申請年月日〕	平成 30 年 9 月 28 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。機構は、本薬の【効能又は効果】、＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能又は効果】

発作性夜間ヘモグロビン尿症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。
2. 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、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ことから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、緊急治療を要する場合等を除いて、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に対するワクチンを接種すること。

3. 本剤投与により PNH 赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が生じるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。機構は、本薬の【用法及び用量】、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のように設定することが適切と判断した。

【用法及び用量】

通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 1 回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にする。

1 回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2 回目以降の投与量
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg

2. 初回投与 2 週後までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性が低下していない場合には、本剤の投与継続の可否を検討すること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 39 に示す安全性検討事項を設定すること、表 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 41 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）	・本薬投与中止による重篤な溶血 ・ Infusion reaction	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（ALXN1210-PNH-301）^{a)} ・製造販売後臨床試験（ALXN1210-PNH-302）^{a)}	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料の作成と提供 ・患者向け資料の作成と提供

a) 本薬の承認取得後に国際共同第 III 相試験（301 試験）及び国際共同第 III 相試験（302 試験）を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

表 41 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	使用実態下における PNH 患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	PNH 患者
目標症例数	全症例（解析対象としての目標症例数 270 例以上）
観察期間	最長 130 週まで（本薬の投与を中止した場合には、最終投与日から 16 週間後まで）
主な調査項目	・患者背景（年齢、性、体重、PNH 診断方法、罹患期間、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌）、C5 遺伝子多型（検査した場合）、既往歴（髄膜炎菌感染症を含む）、基礎疾患、合併症等） ・本薬投与状況（投与期間、投与量、中止理由を含む） ・前治療歴、併用薬、併用療法 ・有効性（LDH 変化、ヘモグロビン値の変化、QOL の変化、輸血単位数の変化） ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等）

2. 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、以下の効能・効果並びに用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬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

[用法・用量]

通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	Area under the serum concentration	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _∞	Area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity	投与開始時から無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _τ	Area under the serum concentration versus time curve over the dosing interval	投与間隔における血清中濃度－時間曲線下面積
BB5.1 mAb	—	マウス抗マウス C5 モノクローナル抗体
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CD	Cluster of differentiation	—
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	Complementarity-determining region	相補性決定領域
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cRBCs	Chicken red blood cells	ニワトリ赤血球
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C1q	Complement component C1q	補体 C1q
C5	Complement component C5	補体第 5 成分
C5a、C5b	An active metabolite of C5	C5 の活性生成物
C5b-9	Terminal complement complex	終末補体複合体
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
Fc	Fragment crystallizable	—
FcγRs	Fc gamma receptors	免疫グロブリン IgG 免疫複合体を結合して細胞内にシグナルを導入するレセプター群 (FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIb/c、FcγRIIIa 及び FcγRIIIb)
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GPI	glycosylphosphatidylinositol	グリコシルホスファチジルイノシトール
γ-GTP	Gamma glutamyltransferrase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
iCE	Imaged capillary electrophoresis	イメージキャピラリー電気泳動
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議

ICH Q5A (R1)	Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin	ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価
ICH Q5B	Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析
ICH Q5D	Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
K _D	Dissociation constant	解離定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed model repeated measures	反復測定混合効果モデル
NOD/SCID	Non-obese diabetic/severe combined immunodeficient	非肥満糖尿病／重症複合型免疫不全
nrCE	Non-reduced microchip capillary electrophoresis	非還元マイクロチップキャピラリー電気泳動
PIGA	Phosphatidylinositol glycan class A	ホスファチジルイノシトールグリカンクラス A
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
pRBC	Packed red blood cell	濃厚赤血球
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QOL	Quality of life	生活の質
rCE	Reduced microchip capillary electrophoresis	還元マイクロチップキャピラリー電気泳動
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Terminal elimination half-life	消失半減期
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
エクリズマブ	—	エクリズマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国際共同第 III 相試験（301 試験）	—	国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 ALXN1210-PNH-301）
国際共同第 III 相試験（302 試験）	—	国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 ALXN1210-PNH-302）

主要評価期間	—	国際共同第 III 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験）における 26 週（Day183）までの期間
LDH 正常	—	期間を通して LDH が基準値上限の 1 倍以下
副作用	—	本薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	ユルトミリス点滴静注 300 mg
本薬	—	ラブリズマブ（遺伝子組換え）
本薬切替例	—	国際共同第 III 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験）の主要評価期間にエクリズマブが投与され、本薬継続期間に本薬に切り替えた症例
本薬継続期間	—	国際共同第 III 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験）における 26 週（Day183）以降の期間
本薬継続例	—	国際共同第 III 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験）の主要評価期間に本薬が投与され、本薬継続期間も本薬が投与された症例